UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

Departamento de Química Orgánica I

TESIS DOCTORAL

Síntesis de productos de interés farmacológico utilizando nuevas reacciones de heterociclación en alenas y alquinos catalizadas por sales de metales de transición

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

María Teresa Quirós López

Directores

Benito Alcaide Alañón
Pedro Almendros Requena

Madrid, 2014

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS

Departamento de Química Orgánica I

SÍNTESIS DE PRODUCTOS DE INTERÉS FARMACOLÓGICO UTILIZANDO NUEVAS REACCIONES DE HETEROCICLACIÓN EN ALENOS Y ALQUINOS CATALIZADAS POR SALES DE METALES DE TRANSICIÓN

TESIS DOCTORAL

Mª TERESA QUIRÓS LÓPEZ

Madrid, 2014

D. Benito Alcaide Alañón, Catedrático de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Complutense de Madrid, y **D. Pedro Almendros Requena**, Investigador Científico del Instituto de Química Orgánica General del Consejo Superior de Investigaciones Científicas,

CERTIFICAN:

Que la presente Memoria, titulada **SÍNTESIS DE PRODUCTOS DE INTERÉS FARMACOLÓGICO UTILIZANDO NUEVAS REACCIONES DE HETEROCICLACIÓN EN ALENOS Y ALQUINOS CATALIZADAS POR SALES DE METALES DE TRANSICIÓN**, ha sido realizada bajo su dirección en el grupo de **Lactamas y Heterociclos Bioactivos** (Unidad Asociada al CSIC) del Departamento de Química Orgánica I de la Universidad Complutense de Madrid, por la Licenciada en Química Dña. **Mª Teresa Quirós López**, y autorizan su presentación para ser calificada como Tesis Doctoral.

Madrid, 13 de Enero de 2014

Fdo. Prof. Benito Alcaide y Dr. Pedro Almendros

A mi familia

“Soy de los que piensan que la ciencia tiene una gran belleza. Un científico en su laboratorio no es sólo un técnico: es también un niño colocado ante fenómenos naturales que le impresionan como un cuento de hadas."

(Marie Curie)

La presente Memoria ha sido dirigida por el Prof. Benito Alcaide y el Dr. Pedro Almendros, a quienes quiero agradecer la confianza que han depositado en mí, así como su entrega y dedicación. Su colaboración conjunta ha hecho posible la realización de esta Tesis.

El trabajo recogido en esta Memoria forma parte de proyectos de investigación financiados por el Ministerio de Ciencia e Innovación (Referencia CTQ2009-09318), la Universidad Complutense de Madrid-Banco de Santander (Referencia GR35/10-A), la Comunidad Autónoma de Madrid (Referencia S2009/PPQ-1752) y el Ministerio de Economía y Competitividad (Proyectos CTQ2012-33664-C02-01 y CTQ2012-33664-C02-02) y se ha realizado gracias a la concesión de una beca FPU del Ministerio de Educación, Cultura y Deporte, organismo al que también deseo expresar mi agradecimiento, ya que me ha permitido dedicarme íntegramente a este trabajo. También quiero agradecer al Comité Europeo de Relaciones Académicas (EUACC) de Lilly por la concesión del Premio Lilly de Investigación para alumnos de Doctorado 2013 en su XI Edición.

Asimismo, quiero expresar mi agradecimiento a las personas que han realizado los cálculos computacionales para esta Tesis Doctoral: i) Dr. Israel Fernández (cálculos recogidos en el Apartado I.2.1.3.); ii) Dra. Elena Soriano (cálculos recogidos en el Apartado I.2.2.2.2.); y iii) Dra. Isabel Menéndez y Dr. Ramón López (cálculos recogidos en el Capítulo III).

Durante estos últimos años ha habido muchas ocasiones en las que parecía que acabar la Tesis se iba a convertir en una tarea imposible. Pero ya está escrita, y no podría haber llegado a este momento sin la participación toda la gente que me rodea. Para agradecer a todas y cada una de esas personas su aportación a mi tesis, y a mi vida, necesitaría al menos un libro entero… Pero voy a intentar resumir y dar al menos una pincelada de las personas que han sido más importantes para mi en estos años.

Quiero agradecer en primer lugar a los profesores que hicieron que me picara el gusanillo de la Química y gracias a los cuales inicié el camino que me ha traído a este momento. A mi profesor del instituto, Ángel Coballes, por creer en mi y recibir con alegría mis noticias, nunca podré agradecer su apoyo lo suficiente; y en la universidad, a la Prof. Carmen Pardo, por ser una gran educadora e introducirme en el mundo de la investigación.

Gracias también a mis compañeros en el grupo: muchas gracias a Cristina y José Miguel, por ser mis mentores y amigos y por saber escucharme, aconsejarme y, sobre todo, soportarme a la hora de comer; a Gonzalo, por los buenos momentos compartidos, entre matraces y entre cervezas; y a Fran, por su optimismo contagioso que siempre consigue sacarme una sonrisa. Por supuesto, gracias a las personas que han ido pasando por mi laboratorio y a las que he tenido el placer de enseñar, o al menos intentarlo: a Carlos, por su contribución a esta tesis y por ser tan buen pupilo; a Teresa Naranjo, por ese verano que compartió conmigo; y muy especialmente a Aleksandra, que empezó como compañera

durante tres meses y que ha terminado por convertirse en una gran amiga. También quiero agradecer al resto de los compañeros que están o han pasado por el grupo: Gema, Amparo, Teresa M., Rocio, Ricardo, Sara y María, por su ayuda durante el día a día, y a la Dra. Pilar Ruiz por su apoyo moral y científico.

Por supuesto, mil gracias a mis amigos químicos: Marta, Esther, Zulay y Alex, con los que he compartido la experiencia de hacer el doctorado, por entender mejor que nadie los problemas que conlleva este trabajo y estar siempre ahí para animarme. Sois los mejores.

También quiero mencionar a los trabajadores de la universidad. En particular, gracias a Laura y a los Javis del almacén, por estar siempre dispuestos a ayudar, a la gente del CAI de RMN: Lola, Elena, Ángel y Marga, por sacar siempre un momento para resolver mis dudas, y a Charo de rayos X, por su buena disposición.

Por otro lado, quería agradecer al Prof. Stephen Hashmi, por aceptarme en su grupo de investigación de la universidad de Heidelberg para realizar una estancia que me ha permitido ampliar mis horizontes químicos y personales, y estar "rodeada de oro". Y también agradezco a los compañeros de grupo que tuve allí, por tomarse con humor mis intromisiones en sus laboratorios, especialmente a Yang, por ser una compañera de laboratorio tan dulce y amable y por sus clases de chino, y a Svetlana, por compartir tantos momentos conmigo, por dejarse arrastrar a mis excursiones y por convertirse en una gran amiga.

Como no, quiero acordarme de la gente de fuera del mundo de la Química, para los que entender lo que hago muchas veces es un acto de fe. Gracias a mi pandilla de amigos: Laura, Manolo, Cristina, Carlos, Inma, Ricoy, Mary, Kero, Paz, y sobre todo a Keko, por convertir en un hobbie sacar tubos de mis columnas.

Y mi mayor agradecimiento es para mi familia, por estar siempre orgullosos de mi. A mis padres y a mi hermano, por ver siempre el lado positivo de las cosas, infundirme confianza en mi misma y por escuchar los ensayos de todas mis presentaciones; a mi tía, por su entusiasmo y por esforzarse en entender lo que hago; y a mis abuelas, mi abuela María por su ilusión y el orgullo que siente cuando le cuenta a la gente que hago pastillas, y mi abuela Teresa, que aunque no pudo verme terminar, me apoyaba y sé que lo hubiera hecho siempre. Muchas gracias también a mi familia "política": Merche, Vidal, Paqui, Jose, Adrián y Mercedes, por acogerme como una más.

Y finalmente, aunque probablemente sea el más importante, quiero dar las gracias de todo corazón a mi novio Paco. Porque siempre ha estado ahí, por acompañarme y apoyarme en cada una de las locuras en las que se me ha ocurrido meterme, por animarme siempre a seguir adelante y por escuchar con paciencia mi cháchara química.

¡Gracias, Thank you, Dziękuje, Aitäh, Danke, 谢谢!

Parte de los resultados obtenidos durante la elaboración de esta Memoria han dado lugar a las siguientes publicaciones:

1. Alcaide, B.; Almendros, P.; Martínez del Campo, T.; Quirós, M. T.
   "Synthesis of Spiroheterocycles by Palladium-Catalyzed Domino Cycloisomerization/Cross-Coupling of α-Allenols and Baylis–Hillman Acetates".
   Chem. Eur. J. **2009**, *15*, 3344-3346.

2. Alcaide, B.; Almendros, P.; Quirós, M. T.
   "Accessing Skeletal Diversity under Iron Catalysis using Substrate Control: Formation of Pyrroles versus Lactones".
   Adv. Synth. Catal. **2011**, *353*, 585-594.

3. Alcaide, B.; Almendros, P; Alonso, J. M.; Quirós, M. T.; Gadziński, P.
   "Gold- or Palladium-Catalyzed Allene Carbocyclization/Functionalization: Simple and Efficient Synthesis of Carbazoles".
   Adv. Synth. Catal. **2011**, *353*, 1871-1876.

4. Alcaide, B.; Almendros, P.; Quirós, M. T.; López, R.; Menéndez, M. I.; Sochacka-Ćwikła, A.
   "Unveiling the Reactivity of Propargylic Hydroperoxides under Gold Catalysis".
   J. Am. Chem. Soc. **2013**, *135*, 898-905.

5. Alcaide, B.; Almendros, P.; Quirós, M. T.; Fernández, I.
   "Gold-Catalyzed Oxycyclization of Allenic Carbamates: Expeditive Synthesis of 1,3-Oxazin-2-ones".
   Beilstein J. Org. Chem. **2013**, *9*, 818-826 (escrito por invitación del Editor de la Serie Temática "Gold Catalysis for Organic Synthesis II", Prof. Dean F. Toste)

6. Alcaide, B.; Almendros, P.; Martínez del Campo, T.; Quirós, M. T.; Soriano, E. Marco-Contelles, J. L.
   "Controlled Heterocyclization/Cross-Coupling Domino Reaction of β,γ-Allendiols and α-Allenic Esters. Method and Mechanistic Insight for the Preparation of Functionalized Buta-1,3-dienyl Dihydropyrans".
   Chem. Eur. J. **2013**, *19*, 14233-14244.

7. Alcaide, B.; Almendros, P.; Quirós, M. T.
"Gold/Acid-Cocatalyzed Direct Synthesis of Fused Azaheterocycles from Propargylic Hydroperoxides".
Chem. Eur. J. **2014**, *20*, DOI: 10.1002/chem.201304509.

Abreviaturas utilizadas en esta Memoria

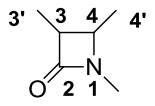
En la presente Tesis Doctoral se han utilizado las abreviaturas y acrónimos recomendados en "*Guidelines for Authors"* (*J. Org. Chem*. updated version January **2013**). También se han utilizado las indicadas a continuación:

ac.	acuoso
anh.	anhidro
BINAP	(2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
BINOL	1,1'-Binaftaleno-2,2'-diol
BQ	Benzoquinona
BH	Baylis-Hillman
c	concentración
cat	catalizador
cc.	concentrado
c.c.f.	cromatografía en capa fina
CGL	Cromatografía Gas-Líquido
col.	colaboradores
DFT	Density Functional Theory (Teoría de Densidad Funcional)
dig	digonal
DMEDA	*N,N*'-Dimetiletilendiamina
DPPA	Difenilfosforil azida
dppm	1,1-Bis(difenilfosfino)metano
dppp	1,3-Bis(difenilfosfino)propano
e.d.	exceso diastereomérico
e.e.	exceso enantiomérico
equiv	equivalente químico
G	Generación
GEA	Grupo Electroatractor
GF	Grupo Funcional
IBX	Ácido *o*-yodoxibenzoico
INT	Intermedio
IPr	*N,N'*-Bis[2,6-(diisopropil)fenil]imidazol-2-ilideno

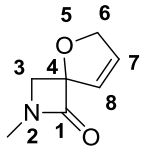
LP	Lone Pair (Par Solitario)
MB	Azul de metileno
MSA	Ácido metanosulfónico
Mts	2,4,6-Trimetilfenilsulfonil
NFSI	*N*-Fluorobencenosulfonimida
Oxone	$2KHSO_5.KHSO_4.K_2SO_4$
PBP	Penicilin Binding Protein (Proteina Fijadora de Penicilinas)
PCM	Polarizable Continuum Model
PEG	Polietilenglicol
PF	Punto de Fusión
Phth	Ftaloilo
PMo	Fosfomolibdato
PMP	*p*-Metoxifenilo
PNB	*p*-Nitrobenzoílo
Prot	Proteína
pTSA	Ácido *p*-toluenosulfónico
r.d.	relación de diastereoisómeros
RCM	Ring Closing Metathesis (Metátesis con Cierre de Anillo).
ROM	Ring Opening Metathesis (Metátesis con Apertura de Anillo).
Rto.	Rendimiento
sat.	disolución acuosa saturada
SEGPHOS	5,5'-Bis(difenilfosfino)-4,4'-bi-1,3-benzodioxol
Ser	Serina
t.a.	temperatura ambiente
TBAI	Yoduro de tetrabutilamonio
TDMPP	Tris(2,6-dimetoxifenil)fosfina
TBDPS	*terc*-Butildifenilsililo
tet	tetraédrico
trig	trigonal
Triton B	Hidróxido de benziltrimetilamonio
u. a.	unidades atómicas

Nomenclatura y numeración utilizada en esta Memoria

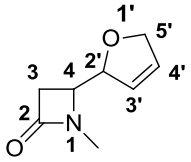
La numeración y nomenclatura utilizada en esta Memoria para los compuestos sintetizados en la presente Tesis Doctoral es la que se indica a continuación:



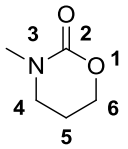
β-lactama
(2-azetidinona)



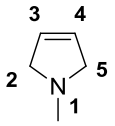
espiroazetidinona



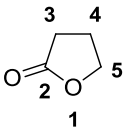
4-dihidrofuranil-β-lactama



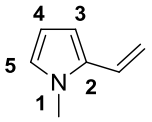
1,3-oxacin-2-ona



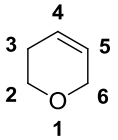
2,5-dihidropirrol



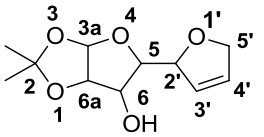
γ-lactona



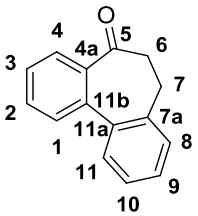
2-vinilpirrol



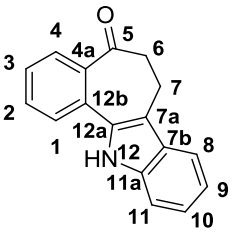
3,6-dihidro-2H-pirano



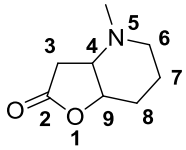
5-dihidrofuranil-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-6-ol



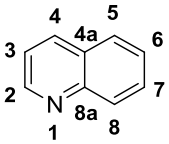
dibenzo[*a,c*]cicloheptan-5-ona



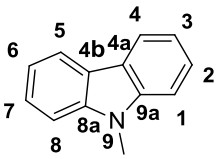
benzo[6,7]ciclohepta[1,2-*b*]indol-5-ona



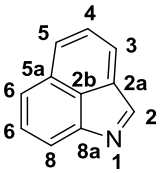
hexahidrofuro[3,2-*b*]piridinona



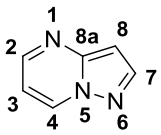
quinolina



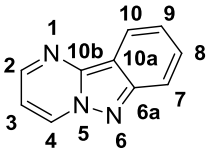
carbazol



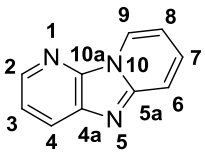
benzo[*cd*]indol



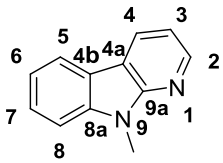
pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas



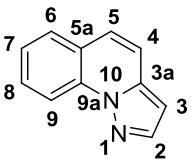
pirimido[1,2-*b*]indazol



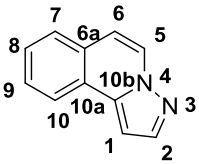
dipirido[1,2-*a*:3',2'-*d*]imidazol



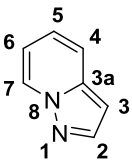
α-carbolina



pirazolo[1,5-*a*]quinolina



pirazolo[5,1-*a*]isoquinolina



pirazolo[1,5-*a*]piridina

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

La química de alenos ha experimentado un notable desarrollo en los últimos años,[1] en especial las reacciones de ciclación de alenos con un sustituyente nucleófilo catalizadas por metales de transición.[2] El estudio de la regioselectividad de estos procesos de ciclación en alenos resulta interesante, ya que en estos sistemas son posibles cuatro modos de ciclación (ciclación *endo-trig* frente a *endo-dig* frente a *exo-dig* frente a *exo-trig*).[3] Con el propósito de controlar esta regioselectividad se han utilizado una gran variedad de catalizadores metálicos entre los que se pueden destacar los siguientes: mercurio, hierro, rodio, rutenio, níquel, cobalto, plata, oro o paladio. Desde hace unos años, nuestro grupo de investigación está interesado en la preparación y reactividad de este tipo de alenos.[4]

Asimismo, desde el punto de vista de la regioselectividad, es interesante el estudio de las reacciones de adición de nucleófilos a triples enlaces (ciclación *endo* versus *exo*).[5] Por ello, en nuestro grupo también se están investigando este tipo de reacciones.[6]

Entre todos los catalizadores metálicos, tradicionalmente, el oro ha sido un metal poco explorado en el campo de la catálisis, ya que, debido a su estabilidad, se le consideraba poco activo. Sin embargo, en los últimos años la catálisis con sales de oro ha experimentado

---

1 (a) S. Yu, S. Ma, *Angew. Chem. Int. Ed*. **2012**, *51*, 3074; (b) S. Ma, *Chem. Rev*. **2005**, *105*, 2829; (b) *Modern Allene Chemistry*; N. Krause, A. S. K. Hashmi, Eds.; Wiley-VCH, Weinheim, **2004.**

2 (a) N. Krause, O. Aksin-Artok, M. Asikainen, V. Breker, C. Deutsch, J. Erdsack, H.-T. Fan, B. Gockel, S. Minkler, M. Poonoth, Y. Sawama, Y. Sawama, T. Sun, F. Volz, C. Winter, *J. Organomet. Chem.* **2012***, 704*, 1; (b) R. Chemler, *Org. Biomol. Chem*. **2009**, *7*, 3009 (c) R. W. Bates, V. Satcharoen, *Chem. Soc. Rev.* **2002**, *31*, 12.

3 N. Krause, K. Winter*, Chem. Rev*. **2011**, *111*, 1994.

4 (a) B. Alcaide, P. Almendros, A. Luna, N. Prieto, *Org. Biomol. Chem*. **2013**, *11*, 1216; (b) B. Alcaide, P. Almendros, T. Martínez del Campo, *Org. Biomol. Chem*. **2012**, *10*, 7603; (c) B. Alcaide, P. Almendros, A. Luna, G. Gómez-Campillos, *J. Org. Chem*. **2012**, *77*, 3549; (d) B. Alcaide, P. Almendros, C. Aragoncillo, G. Gómez-Campillos*, Eur. J. Org. Chem*. **2011**, 364; (e) B. Alcaide, P. Almendros, A. Luna, T. Martínez del Campo, *J. Org. Chem*. **2008**, *73*, 1637; (f) B. Alcaide, P. Almendros, R. Rodríguez-Acebes, *J. Org. Chem*. **2005**, *70*, 3198; (g) B. Alcaide, P. Almendros, C. Aragoncillo, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 1719.

5 (a) B. Alcaide, P. Almendros, J. M. Alonso, *Org. Biomol. Chem*. **2011,** *9*, 4405; (b) B. Xu, W. Wang, L.-P. Liu, J. Han, Z. Jin, G. B. Hammond*, J. Organomet. Chem*. **2011***, 696*, 269; (c) H. A. Reichard, M. McLaughlin, M. Z. Chen, G. C. Micalizio, *Eur. J. Org. Chem*. **2010**, 391.

6 (a) B. Alcaide, P. Almendros, T. Martínez del Campo, M. R. Torres, *J. Org. Chem*. **2013**, *78*, 8956; (b) B. Alcaide, P. Almendros, R. Carrascosa, R. López, M. I. Menéndez, *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 10748; (c) B. Alcaide, P. Almendros, R. Carrascosa, *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 9391; (d) B. Alcaide, P. Almendros, R. Carrascosa, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 4968.

un notable desarrollo. En particular, este metal ha demostrado su utilidad en la activación de enlaces múltiples C–C.[7]

Por otro lado, las β-lactamas son clásicamente conocidas porque su esqueleto se encuentra presente entre los fármacos más importantes para el tratamiento de infecciones bacterianas.[8] Pero su utilidad no se limita a su actividad farmacológica, además este núcleo ha sido utilizado como punto de partida de numerosas síntesis. El desarrollo de métodos de síntesis partiendo del anillo de 2-azetidinonas se conoce como el método del sintón β-lactámico y se basa en que la elevada tensión anular del núcleo β-lactámico determina que la apertura del mismo resulte fácilmente inducible.[9]

Los hidroperóxidos orgánicos, a pesar de su fama de compuestos inestables y altamente explosivos, son sustratos utilizados en diversas síntesis, sobre todo por su capacidad como agentes oxidantes.[10] Sin embargo, el potencial de estos compuestos en Síntesis Orgánica aún se ha explorado poco.

El presente trabajo se enmarca en este contexto e intenta contribuir al desarrollo de nuevas metodologías de ciclación y/o acoplamiento de alenos y alquinos catalizadas por metales para la preparación de compuestos estructuralmente novedosos y con potencial interés biológico.

La presente Memoria se ha estructurado en tres Capítulos. En el **Capítulo I** se hace una recopilación bibliográfica general sobre la funcionalidad alénica, su síntesis e importancia en Química Orgánica. Además, se describen diferentes procesos regioselectivos de ciclación de alenos con un sustituyente nucleófilo promovidos por metales.

En primer lugar, se han investigado las reacciones de ciclación de alenil-carbamatos catalizadas por oro, que han dado lugar a rutas selectivas de síntesis de 6-metilen-1,3-oxazinan-2-onas y 6-metil-3,4-dihidro-1,3-oxazin-2-onas (Esquema I). Además, se ha

---

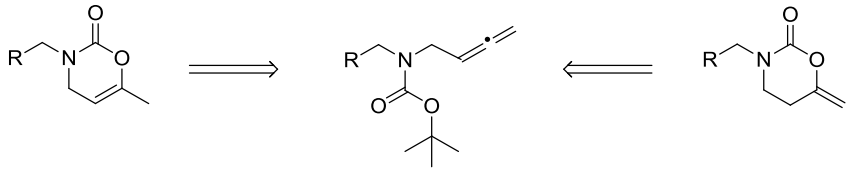
7 (a) *Modern Gold Catalyzed Synthesis*, A. S. K. Hashmi, F. D. Toste, Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, **2012**; (b) A. Corma, A. Leyva-Pérez, M. J. Sabater, *Chem. Rev*. **2011**, *111*, 1657.

8 (a) D. Niccolai, L. Tarsi, R. J. Thomas, *Chem. Commun.* **1997**, 2333; (b) R. Southgate, *Contemp. Org. Synth.* **1994**, *1*, 417; (c) R. Southgate, C. Branch, S. Coulton, E. Hunt, In *Recent Progress in the Chemical Synthesis of Antibiotics,* G. Lukacs, M. Ohno, Eds., Springer-Verlag, Berlin, **1990**.

9 B. Alcaide, P. Almendros, C. Aragoncillo, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4437.

10 (a) N. A. Porter, *J. Org. Chem*. **2013**, *78*, 3511; (b) F. G. Gelalcha, *Chem. Rev*. **2007**, *107*, 3338; (c) K. Zmitek, M. Zupan, J. Iskra, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 3895; (d) *The Chemistry of Peroxides*, Z. Rappoport, Ed., John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, **2006**.

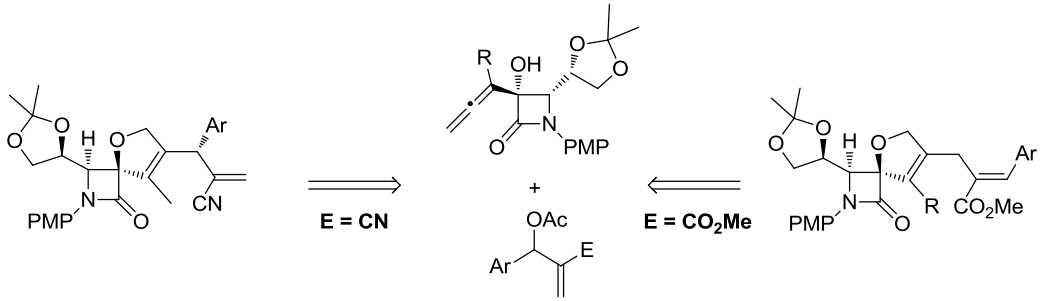
llevado a cabo un estudio teórico del mecanismo de esta reacción basado en los resultados experimentales obtenidos.



Esquema I

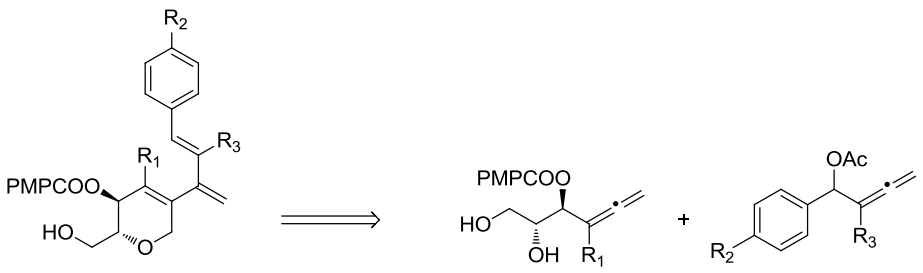
En segundo lugar, se estudiaron las reacciones de heterociclación con acoplamiento cruzado catalizadas por paladio de alenoles, por tratarse de procesos selectivos de funcionalización.

En este contexto, se ha desarrollado una nueva reacción dominó de heterociclación/acoplamiento cruzado entre α-alenoles β-lactámicos y acetatos Baylis–Hillman que ha dado lugar a derivados espirocíclicos de β-lactama. Esta secuencia es el primer ejemplo de reacción entre un grupo aleno y un aducto Baylis–Hillman (Esquema II). Además, se ha descubierto que el grupo electroatractor presente en el aducto Baylis–Hillman puede variar la reactividad, produciéndose una reacción S_N2', en el caso de que el grupo electroatractor sea un grupo éster, y una S_N1, en el caso de un grupo ciano.



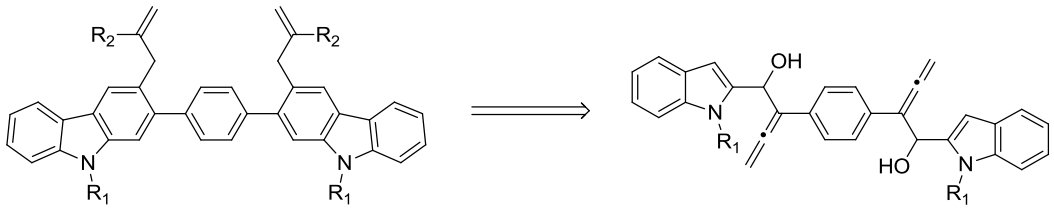
Esquema II

Por otro lado, se ha llevado a cabo la reacción de heterociclación/acoplamiento cruzado de β,γ-alenildioles con acetatos α-alénicos que ha permitido sintetizar de forma quimio- y regiocontrolada 1,3-butadienil-3,6-dihidropiranos enantiopuros (Esquema III). Con esta reacción se ha demostrado que es posible la preparación de heterociclos de seis eslabones por reacción de acoplamiento de dos alenos. Además, se han llevado a cabo cálculos computacionales para entender mejor el mecanismo de esta reacción.



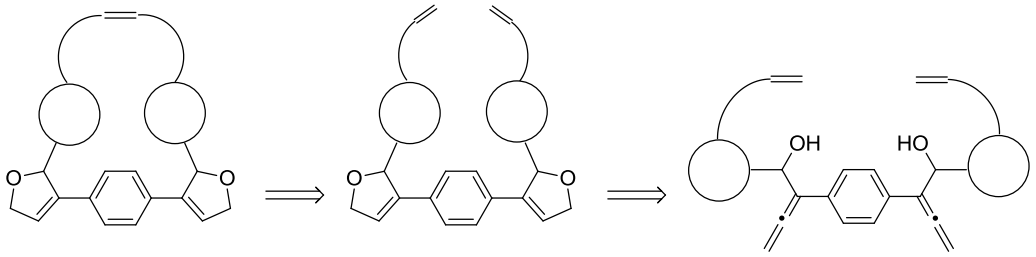
Esquema III

En tercer lugar, se han llevado a cabo diferentes reacciones con bis-α-alenoles. En concreto, se estudió una reacción de carbociclación catalizada por paladio que permitió la síntesis de bis-carbazoles en condiciones suaves partiendo de bis(indol-α-alenoles) (Esquema IV).



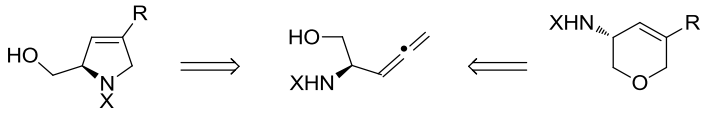
Esquema IV

También se ha desarrollado una síntesis en tres pasos promovida por metales de diversas estructuras macrocíclicas mediante bis-alenilación, bis-ciclación y metátesis (Esquema V).



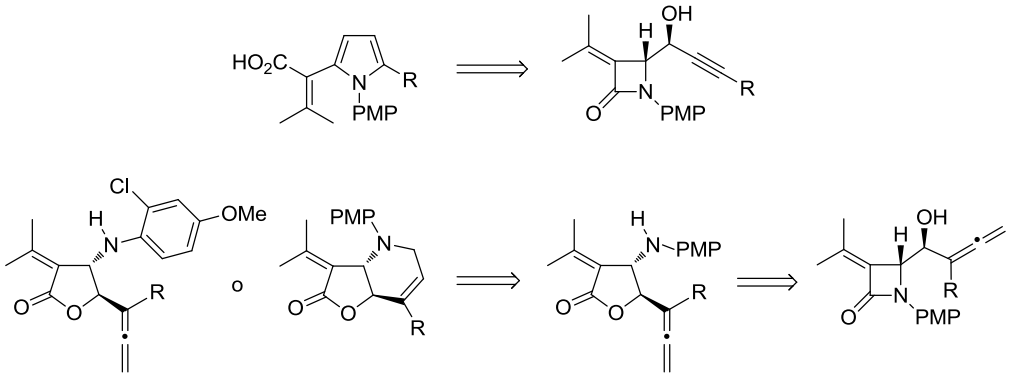
Esquema V

Por último, dentro de las reacciones de alenos, se ha abordado el estudio de diferentes reacciones de oxi- o aminociclación catalizadas por metales nobles, utilizando como material de partida un α-amino-β-hidroxi-aleno, sustrato accesible a partir del aldehído de Garner (Esquema VI). De esta manera, se ha logrado la síntesis de diferentes 2,5-dihidro-pirroles y 3,6-dihidro-2*H*-piranos funcionalizados.



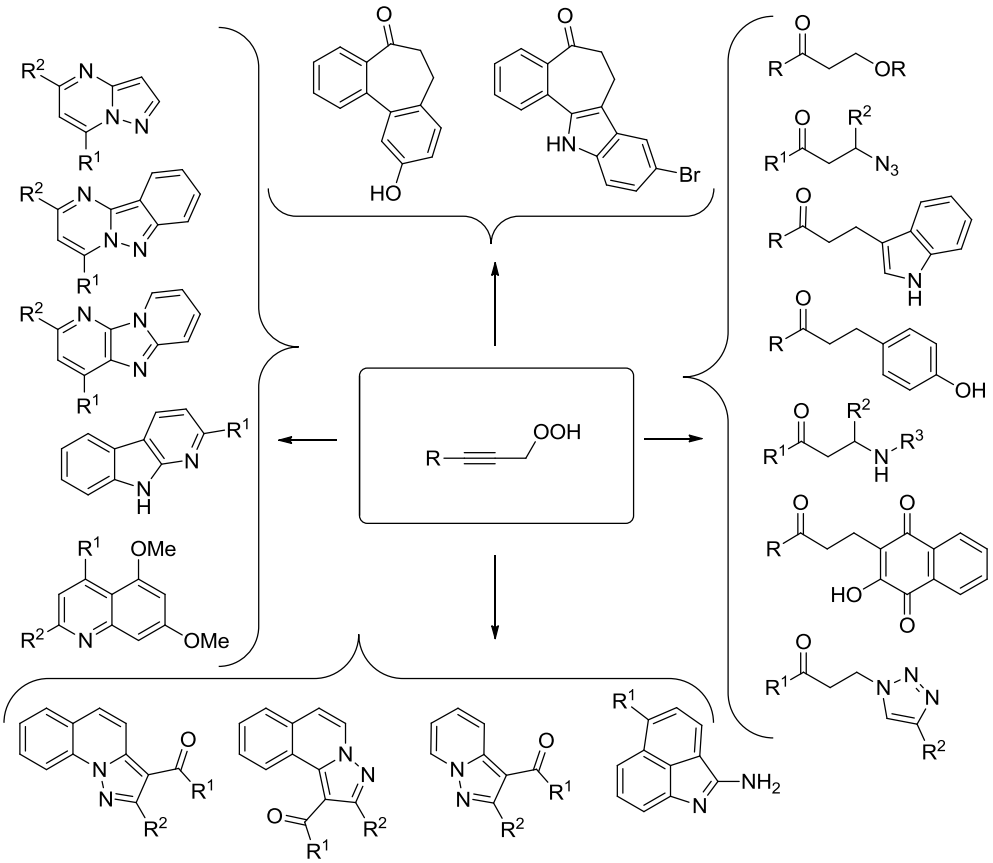
Esquema VI

En el **Capítulo II**, se ha investigado la divergencia en la reacción de expansión de anillo de alquinoles y alenoles β-lactámicos catalizada por cloruro de hierro (III). La utilización de alenoles β-lactámicos produjo exclusivamente γ-lactonas, mientras que los alquinoles β-lactámicos dieron lugar de forma preferente o única a pirroles. Además, se ha desarrollado un método para la síntesis de tetrahidropiridinas fusionadas a γ-lactonas mediante catálisis de oro (Esquema VII).



Esquema VII

Finalmente, en el **Capítulo III** se ha estudiado la reacción catalizada por sales de Au(I) de hidroperóxidos propargílicos en presencia de diferentes nucleófilos tanto oxigenados, como carbonados y nitrogenados, tales como alcoholes, fenoles, indoles, 2-hidroxinaftaleno-1,4-diona y aminas. Esta reacción ha permitido la síntesis de diferentes cetonas β-funcionalizadas, así como de diferentes heterociclos nitrogenados (Esquema VIII). Además, algunas de las cetonas β-funcionalizadas resultantes han sido utilizadas para la preparación selectiva de policiclos fusionados cuyo esqueleto está presente en algunos productos naturales. Para completar el estudio de esta reacción se han llevado a cabo diversos experimentos de control para confirmar el mecanismo de la misma, así como cálculos computacionales.



Esquema VIII

En conjunto, se han desarrollado diferentes reacciones selectivas y eficientes de ciclación y/o acoplamiento de alenos y alquinos, que han conducido a derivados oxigenados y nitrogenados de potencial interés.

Las principales conclusiones del trabajo desarrollado y un resumen de esta Memoria en lengua inglesa se recogen al final de la misma. Además, se han incluido varios apéndices en formato electrónico (CD adjunto) con los datos cristalográficos de las estructuras analizadas por difracción de rayos X, así como los datos computacionales, una colección de espectros de RMN de algunos compuestos representativos y las publicaciones científicas derivadas, hasta el momento, de la presente Tesis Doctoral, en su formato original.

CAPÍTULO I

REACCIONES DE HETEROCICLACIÓN DE ALENOS

I. REACCIONES DE HETEROCICLACIÓN DE ALENOS

I.1. ANTECEDENTES

I.1.1 SÍNTESIS Y REACTIVIDAD DE ALENOS

I.1.1.1 IMPORTANCIA DE LOS ALENOS

El estudio de los alenos en Química Orgánica ha tenido un desarrollo tardío si lo comparamos a otros grupos funcionales. Esto se debe a que durante mucho tiempo esta funcionalidad fue considerada como una mera curiosidad química, ya que se pensaba que los cumulenos eran compuestos altamente inestables.[11] La estructura de los alenos se caracteriza por la presencia de dos dobles enlaces acumulados, es decir, existe un carbono central (con hibridación *sp*) enlazado mediante dos orbitales π perpendiculares a sus dos carbonos contiguos (hibridación sp^2) (Figura I.1). El primero en predecir esta estructura fue Van't Hoff en el año 1875.[12] Sin embargo, la primera síntesis documentada de un aleno no fue descrita hasta el año 1887, cuando Burton y von Pechmann sintetizaron una estructura alénica en un intento de probar la inexistencia de estos compuestos.[13] Aun así, hubo que esperar hasta el año 1954 para que la estructura de los alenos pudiese ser confirmada.[14]

Figura I.1

La subestructura alénica se encuentra en un gran número de productos naturales y se han descubierto compuestos con interesantes propiedades biológicas que presentan un grupo aleno en su estructura.[15] Uno de los productos naturales alénicos más conocidos y

---

11 (a) *Allenes in Organic Synthesis*; H. F. Schuster, G. M. Coppola, Eds.; John Wiley & Sons: New York, **1984**; (b) *The Chemistry of the Allenes*, S. R. Landor, Ed.; Academic Press, London, **1982**; (c) *The Chemistry of Ketenes, Allenes and Relate Compounds Part 1*; S. Patai, Ed.; John Wiley & Sons: New York, **1980**.

12 J. H. Van't Hoff, *La Chimie dans L'Espace*, Bazendijk, Rotterdam, **1875**.

13 B. S. Burton, H. von Pechmann, *Chem. Ber*. **1887**, *20*, 145.

14 E. R. H. Jones, G. H. Mansfield, M. C. Whiting. *J. Chem. Soc*. **1954**, 3208.

15 Para una revisión, véase: (a) A. Hoffman-Röder, N. Krause, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1196. Para algunos ejemplos, véanse: (b) G. Hu, K. Liu, L. J. Williams, *Org. Lett*. **2008**, *10*, 5493; (c) S.-Y. Wang, W.-W. Mao, Z-G. She, C.-R. Li, D.-Q. Yang, Y.-C Lin, L.-W. Fu, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 2785; (d) E. G. Lyakhova, A. I. Kalinovsky, A. S. Dmitrenok, S. A. Kolesnikova, S. N. Fedorov, V. E. Vaskovsky, V. A. Stonik, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6549.

estudiados es la llamada “cetona grasshopper”, que fue aislada por primera vez en 1968 del saltamontes *Romalea microptera* y que es un metabolito en la síntesis de algunos carotenoides.[16] También cabe destacar la estructura del bromoaleno panaceno, un metabolito de la liebre de mar *Aplysia brasiliana*, que actúa como supresor de la alimentación de los peces.[17] Entre los alenos sintéticos con propiedades biológicas se encuentra el enprostil, una prostaglandina que actúa como un potente inhibidor de la secreción de ácido gástrico (Figura I.2).[18]

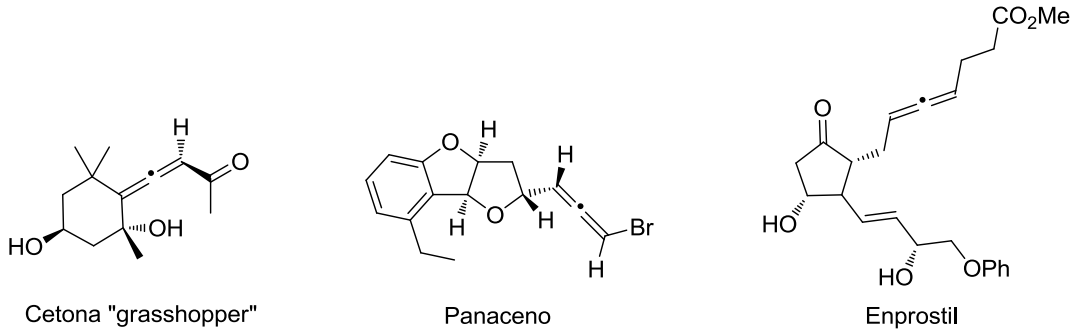


Figura I.2

Además, esta funcionalidad ha despertado una gran fascinación en Síntesis Orgánica. Entre las propiedades más importantes de los alenos cabe destacar las siguientes: 1) debido a la posibilidad de albergar hasta cuatro sustituyentes en su estructura, el grupo aleno es punto de partida de un gran número de rutas de síntesis, 2) la densidad electrónica, así como la reactividad de cada átomo de carbono de un aleno puede ser modulada en función de los sustituyentes que presente, y 3) su inherente quiralidad axial permite la síntesis estereoselectiva de alenos óptimamente activos, así como la transferencia de quiralidad desde el aleno al producto final.

Por todo esto, la química de alenos ha atraído la atención de un gran número de químicos, lo que se ha traducido en un elevado número de publicaciones.[19]

---

16 (a) M. Ito, Y. Yamano, S. Sumiya, A. Wada, *Pure Appl. Chem*. **1994**, *66*, 939; (b) J. Meinwald, K. Erickson, M. Hartshorn, Y. C. Meinwald, T. Eisner, *Tetrahedron Lett*. **1968**, *9*, 2959; (c) T. E. DeVille, M. B. Hursthouse, S. W. Russell, B. C. L. Weedon, *J. Chem. Soc. Chem. Commun*. **1969**, 754

17 (a) K. S. Feldman, C. C. Mechem, L. Nader, *J. Am. Chem. Soc*. **1982**, *104*, 401; (b). R. Kinnel, A. J. Duggan, T. Eisner, J. Meinwald, *Tetrahedron Lett*. **1977**, 3913.

18 (a) P.W. Collins, S. W. Djuric, *Chem. Rev*. **1993**, *93,* 1533; (b) A. P. Roszkowski, G. L. Garay, S. Baker, M. Schuler, H. Carter, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1986,** *239*, 382.

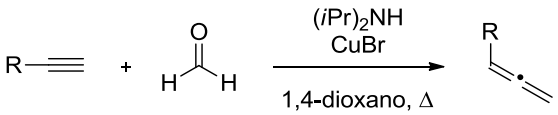
19 Para algunas revisiones, véanse: (a) Véase referencia 1; (b) A. D. Allen, T. T. Tidwell, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 7287; (c) Q. Y. Zhao, Z. Lian, Y. Wei, M. Shi, *Chem. Commun*. **2012**, *48*, 1724;

I.1.1.2 SÍNTESIS DE ALENOS

La aparición de los alenos como compuestos versátiles en Química Orgánica ha fomentado que se produzca un amplio desarrollo de los protocolos utilizados en su preparación. Existen numerosas maneras de sintetizar compuestos alénicos, tanto aquirales como quirales, partiendo de diferentes grupos funcionales.[20] En la presente memoria se revisarán con mayor énfasis dos de estas metodologías, por ser las que más se han utilizado: la homologación de Crabbé y la síntesis de alenos promovida por indio.

I.1.1.2.1. Reacción de Homologación de Crabbé

La reacción de homologación de Crabbé consiste en la formación de alenos monosustituidos utilizando como precursores acetilenos terminales y formaldehído, en presencia de una amina y con una sal de cobre como catalizador (Esquema I.1).



Esquema I.1

Desde que fue descrita por primera vez en 1968 por Rona y Crabbé,[21] esta reacción ha sido ampliamente estudiada y se han desarrollado numerosas modificaciones de la misma

---

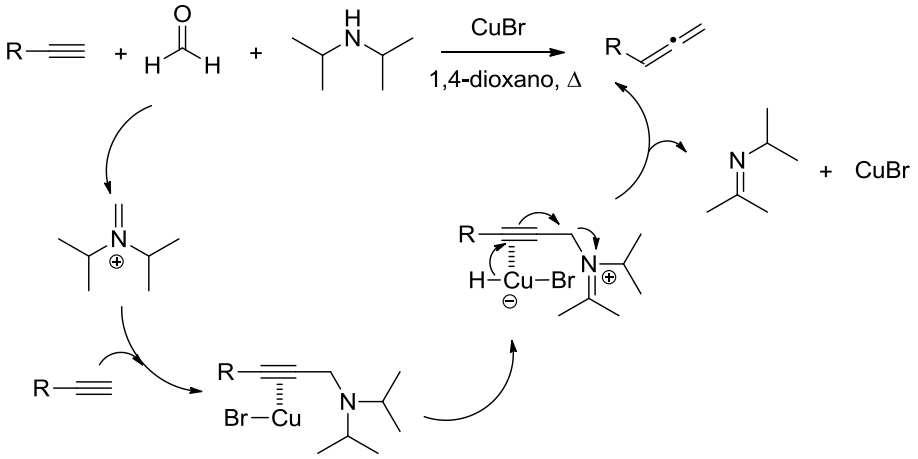
(d) B. Alcaide, P. Almendros, *The Chemical Record*, **2011**, *11*, 311; (e) R. Grigg, M. Inman, *Cyclic Carbometalation of Alkenes, Arenes, Alkynes and Allenes.* **2010**, *1*, 227; en *Handbook of Cyclization Reactions*; S. Ma, Ed.; Wiley-VCH, Weinheim, 2010; (f) N. T. Patil, Y. Yamamoto, *Transition Metal Catalyzed Cyclization Reactions of Functionalized Alkenes, Alkynes and Allenes.* **2010**, *1*, 457; en Handbook of Cyclization Reactions; S, Ma, Ed.; Wiley-VCH, Weinheim, 2010; (g) S. Ma, S. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 1679; (h) L. Peng, X. Zhang, J. Ma, Z. Zhong, Z. Zhang, Y. Zhang, J. Wang, *Sci. China*, **2009**, *52*, 1622; (i) N. Bongers, N. Krause, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2178; (j) M. A. Tius, *Acc. Chem. Res*. **2003**, *36*, 284; (k) L.-L. Wei, H. Xiong, R. P. Hsung; *Acc. Chem. Res*. **2003**, *36*, 773; (l) L. K. Sydnes, *Chem. Rev*. **2003**, *103*, 1133; (m) X. Lu, C. Zhang, Z. Xu, *Acc. Chem. Res*. **2001**, *34*, 535; (n) R. Zimmer, C. U. Dinesh, E. Nandanan, F. A. Khan, *Chem. Rev*. **2000**, *100*, 3067; (o) K. W. Wang, *Chem. Rev*. **1996**, *96*, 207.

20 Para algunas revisiones, véanse: (a) S. Yua, S. Ma, *Chem. Commun*., **2011**, *47*, 5384; (b) M. Ogasawara, *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20,* 259; (c) K. M. Brummond, J. E. DeForrest, *Synthesis*, **2007**, *6*, 795; (d) N. Krause, A. Hoffmann-Röder, *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 11671. Para algunos ejemplos recientes, véanse: (e) Y. Xiong, S. E. Schaus, J. A. Porco, Jr. *Org Lett*. **2013**, *15*, 1962; (f) T. Saget, N. Cramer, *Angew. Chem. Int. Ed*. **2010**, *49*, 8962; (g) G. Li, Y. Liu, *J. Org. Chem*. **2010**, *75*, 3526.

21 (a) P. Crabbé, H. Fillion, D. André, J.-L. Luche, *J. Chem. Soc., Chem. Commun*. **1979**, 859; (b) P. Rona, P. Crabbé, *J. Am. Chem. Soc*. **1969**, *91*, 3289; (c) P. Rona, P. Crabbé, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4733.

(utilizando diferentes aminas o sales de cobre, con otros aldehídos para obtener alenos sustituidos o incluso microondas) para hacerla más eficiente.[22]

El mecanismo de esta reacción consiste en una adición catalizada por cobre del alquino al ion iminio generado *in situ* desde el paraformaldehído y la diisopropilamina (Esquema I.2). La posterior complejación del bromuro de cobre al triple enlace del acetileno resulta en un complejo π. Seguidamente, se produce una transferencia intramolecular de hidrogeno desde la alquinil-amina a la especie de cobre para dar un complejo de hidruro de cobre (I), que evoluciona por ataque de hidruro al triple enlace carbono–carbono a través de una S_N2'. De esta manera se obtiene el aleno y se regenera el catalizador de cobre.



Esquema I.2

I.1.1.2.2. Síntesis de Alenos promovida por Indio

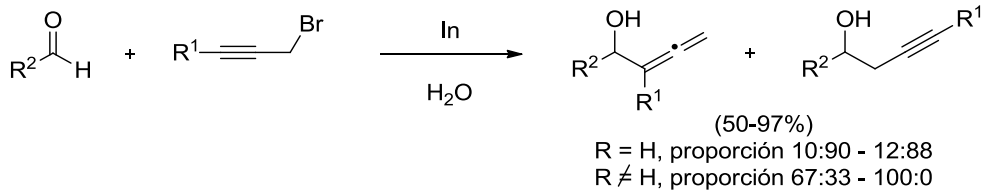
La reacción entre un aldehído y un bromuro de propargilo promovida por indio, generalmente en medio acuoso, da lugar a un proceso de alenilación que proporciona α-alenoles.

Esta reacción resulta atractiva debido a la utilización de indio como promotor metálico, ya que este metal es estable, no es tóxico y, además, es selectivo y tolera una gran

22 Para algunos ejemplos recientes, véanse: (a) H. Luo, S. Ma, *Eur. J. Org. Chem*. **2013**, *15*, 3041; (b) R. Lü, J. Ye, T. Cao, B. Chen, W. Fan, W. Lin, J. Liu, H. Luo, B. Miao, S. Ni, X. Tang, N. Wang, Y. Wang, X. Xie, Q. Yu, W. Yuan, W. Zhang, C. Zhu, S. Ma, *Org. Lett*, **2013**, *15*, 2254; (c) M. L. Hossain, F. Ye, Y. Zhang, J. Wang, *J. Org. Chem*. **2013**, *78*, 1236; (d) R. Gurubrahamam, M. Periasamy, *J. Org. Chem*. **2013**, *78*, 1463; (e) S. Kitagaki, M. Komizu, C. Mukai, *Synlett*, **2011**, *8*, 1129.

variedad de grupos funcionales;[23] y al uso de un medio acuoso, que es un disolvente más seguro, medioambientalmente benigno y más barato que los disolventes orgánicos generalmente utilizados.[24]

Los primeros ejemplos de esta reacción fueron descritos por Chan e Isaac.[25] Estos autores llevaron a cabo la reacción en condiciones de tipo Barbier[26] entre un aldehído y un bromuro de propargilo en presencia de indio. En algunos casos se obtenían mezclas de los correspondientes alcoholes α-alénicos y los alcoholes propargílicos correspondientes, cuya proporción dependía del bromuro de propargilo utilizado (Esquema I.3).



Esquema I.3

Nuestro grupo de investigación ha explorado esta metodología con el fin de obtener preferentemente el alenol frente al alcohol propargílico. Los primeros ejemplos se ensayaron utilizando como sustratos diferentes compuestos carbonílicos β-lactámicos.[27] Las condiciones que finalmente resultaron ser las óptimas requirieron la reacción entre el compuesto carbonílico y un bromuro de propargilo sustituido en presencia de indio y en un medio de tetrahidrofurano acuoso saturado con cloruro amónico. De este modo se consiguió la síntesis de diferentes alenil-β-lactamas (Esquema I.4).

---

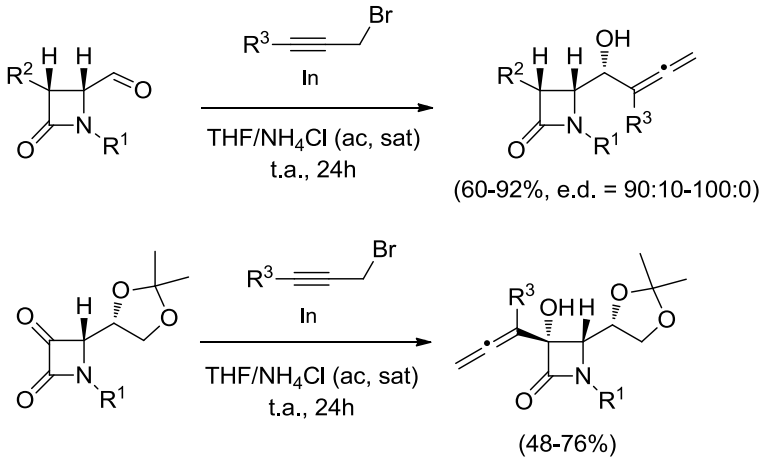
23 Para algunas revisiones, véanse: (a) Z.-L. Shen, S.-Y. Wang, Y.-K. Chok, Y.-H. Xu,T.-P. Loh, *Chem. Rev*. **2013**, *113*, 271; (b) U. Schneider, S. Kobayashi, *Acc. Chem. Res*. **2012**, *45*, 13321; (c) J. S. Yadav, A. Antony, J. George, B. V. S. Reddy, *Eur. J. Org. Chem*. **2010**, 591; (d) J. Augé, N. Lubin-Germain, J. Uziel, *Synthesis*, **2007**, *12,* 1739; (e) J. Podlech, T. C. Maier, Synthesis, 2003, 5, 633 (f) P. Cintas, *Synlett*, **1995**, 1087.

24 Para algunas revisiones, véanse: (a) M. B. Gawande, V. D. B. Bonifácio, R. Luque, P. S. Branco, R. S. Varma, *Chem. Soc. Rev*. **2013**, *42*, 5522; (b) S. Kobayashi, *Pure Appl. Chem*. **2013**, *85*, 1089; (c) S. Bhowmick, K. C. Bhowmick, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2011**, *22*, 1945; (d) S. Ribe, P. Wipf, *Chem. Commun*. **2001**, 299; (e) A. Lubineau, J. Augé, Y. Queneau en *Organic Synthesis in Water*, P. A. Grieco, Ed.,Blackie Academic & Professional, London, **1998** (f) C.-J. Li, T . H. Chan, *Organic Reactions in Aqueous Media*, Wiley, New York, **1997**; (g) C.-J. Li, *Chem. Rev*. **1993**, *93*, 2023.

25 M. B. Isaac, T.-H. Chan, *J. Chem. Soc., Chem. Commun*. **1995**, 1003.

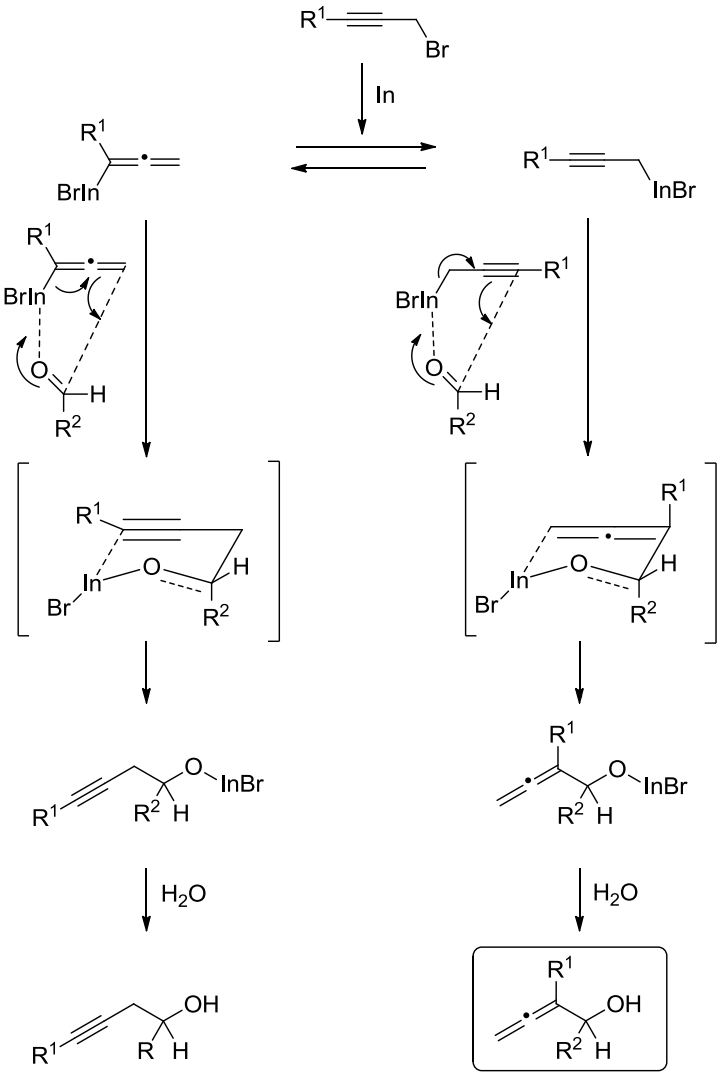
26 C. Blomberg, F. A. Hartog, *Synthesis*, **1977**, 18.

27 (a) B. Alcaide, P. Almendros, C. Aragoncillo, *Chem. Eur. J*. **2002**, *8*, 3646; (b) B. Alcaide, P. Almendros, C. Aragoncillo, R. Rodríguez-Acebes, *J. Org. Chem.* **2001**, *66,* 5208; (c) B. Alcaide, P. Almendros, C. Aragoncillo, *Org. Lett*. **2000**, *2*, 1411.



Esquema I.4

La regioselectividad en la reacción de alenilación se explicaría siguiendo el curso de reacción propuesto en el Esquema I.5.



Esquema I.5

El bromuro de propargilo en presencia de indio generaría la especie organometálica correspondiente, en la cual se debe establecer un equilibrio metalotrópico entre las especies propargil- y alenilmetálica. En función de los efectos estéricos y/o estereoelectrónicos del sustituyente, la especie organometálica predominante será la propargílica o la alénica.[28] Para bromopropinos sustituídos ($R^1 \neq H$), es posible que la isomerización entre las especies propargil y alenilmetálica se encuentre restringida debido a los efectos estéricos del sustituyente, siendo el intermedio propargílico la especie organometálica más estable y, por tanto, la que reacciona dando lugar exclusivamente al producto de alenilación a través de un estado de transición cíclico de seis eslabones.

I.1.1.3 REACCIONES DE HETEROCICLACIÓN DE ALENOS CATALIZADAS POR METALES

Como ya se ha comentado, la química de alenos ha experimentado un notable desarrollo en los últimos años. Pero las reacciones de este grupo funcional que han adquirido una particular importancia son las reacciones de ciclación de alenos con un sustituyente nucleófilo catalizadas por metales de transición.[29] Este tipo de reacciones presentan la ventaja de que en un gran número de casos el grupo aleno es más reactivo que cualquier otra funcionalidad insaturada. Además, uno de los dobles enlaces del aleno permanece en el producto final, lo que supone un punto reactivo por el que continuar la síntesis en caso necesario. La mayor parte de estas reacciones de ciclación están catalizadas por metales, siendo los más comunes: paladio, cobalto, rutenio, plata, lantánidos y oro.

El principal inconveniente de este tipo de reacciones es el control de la regioselectividad,[30] ya que son posibles hasta cuatro ciclaciones diferentes dependiendo de

---

28 Para la formación de derivados propargil- y alenilmetálicos influenciados por efectos estéricos, véase: (a) Y. Masuyama, A. Watabe, A. Ito, Y. Kurusu, *Chem. Commun*. **2000**, 2009; (b) S. Kobayashi, K. Nishio, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6392; (c) L.-J. Zhang, Y.-Z. Huang, Z.-H. Huang, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6579.

29 Para revisiones seleccionadas, véase: (a) Véase referencia 2; (b) E. M. Barreiro, L. A. Adrio, K. K. Hii, J. B. Brazier, *Eur. J. Org. Chem*. **2013**, 1027; (c) T. M. V. D. Pinho e Melo, *Monatsh. Chem*. **2011**, *142,* 681; (d) M. Bashold, H.-U. Reissig, R. Zimmer, *Acc. Chem. Res*. **2009**, *42*, 45; (e) I. Nakamura, Y. Yamamoto, *Chem. Rev*. **2004**, *104*, 2127; (f) S. Ma, *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 701; (g) A. S. K. Hashmi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3590.

30 Para algunas revisiones, véanse: (a) Véase referencia 3; (b) G. M. Schuster, G. M. Coppola, *Allenes in Organic Synthesis*, Wiley, New York, **1984**; (c) S. R. Landor, *The Chemistry of the Allenes*; Academic Press, New York, **1982**; (d) S. Patai, *The Chemistry of Ketenes, Allenes and Related Compounds*, Wiley, Chichester, **1980**.

la posición alénica que es atacada por el sustituyente nucleófilo. Así, se puede distinguir entre ciclación *endo-trig*, *endo-dig*, *exo-dig* o *exo-trig* (Figura I.3). En general, la ciclación intramolecular para formar anillos de cinco o seis eslabones suele ser la preferida, ya que la formación de este tipo de ciclos está más favorecida.

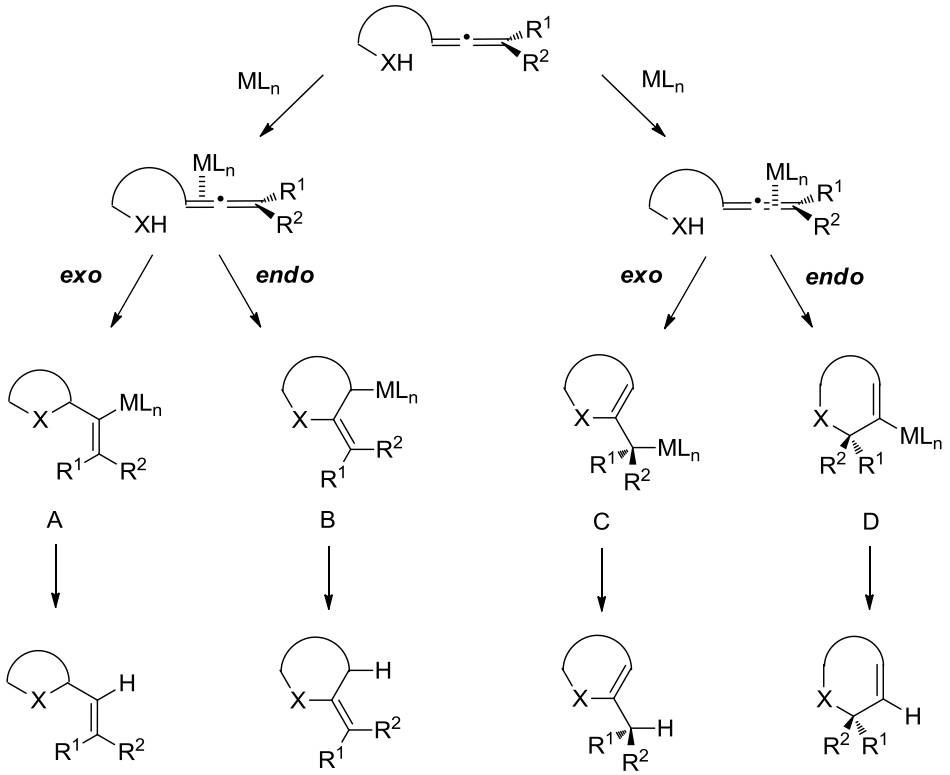


Figura I.3

El mecanismo más aceptado para este tipo de procesos es que, en presencia de una especie metálica electrófila, se forma un complejo η^2 con uno de los dobles enlaces del aleno, el cual es susceptible de sufrir un ataque nucleófilo sobre cualquiera de los carbonos coordinados. A continuación, se pueden formar cuatro posibles complejos η^1 o, de igual forma, es posible que el complejo η^2 reaccione con diversos ligandos (como por ejemplo haluros) generando otros intermedios, ampliando así la posibilidad de rutas sintéticas.

Los productos de la reacción resultarán de las reacciones subsiguientes de los complejos η^1 generados, tales como eliminación reductora (si el metal tiene un enlace σ con el ligando), protonolisis o inserción de CO.

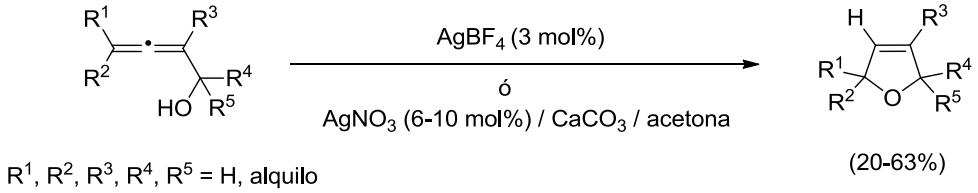
Se ha estudiado la posibilidad de que puedan darse otros mecanismos. Otra alternativa implicaría que el complejo metálico interaccionara inicialmente con el grupo nucleófilo y posteriormente tuviera lugar la inserción en cualquiera de los dobles enlaces del aleno, generando así anillos de diferente tamaño.

A continuación, haremos un recorrido por las reacciones más importantes de ciclación de alenos atendiendo al nucleófilo y al metal que cataliza la ciclación.

I.1.1.3.1. Reacciones de Oxiciclación de Alcoholes Alénicos

- Reacciones catalizadas por Ag(I) y Hg (II)

Los primeros estudios sobre las reacciones de cicloisomerización de alenoles se llevaron a cabo utilizando Hg(II) como promotor. La primera reacción de cicloisomerización llevada a cabo por Gelin y Albrand sobre un alenilcarbinol presentaba el inconveniente de que estaba limitada a sustratos que tenían sustituyentes alquilo en el aleno.[31] El uso de metales electrófilos como catalizadores en lugar de ácidos fuertes supone una mejora en la selectividad de la reacción, ya que el intercambio de protón en la etapa de proto-desmetalación es más lento en el caso de los metales. En la búsqueda de nuevas especies metálicas que salvaran las limitaciones del mercurio, Bertrand y col. encontraron la Ag(I) como especie activa.[32] Desde entonces, este tipo de procesos catalizados por plata se han explorado ampliamente.[33] Por ejemplo, Olsson y Claesson aplicaron este protocolo sintético a la formación de dihidrofuranos a partir de α-alenoles (Esquema I.6).[34]



Esquema I.6

De manera análoga, el alenol homólogo reacciona mediante una ciclación 6-*endo-trig* por ataque del grupo hidroxilo al doble enlace externo del aleno, formándose el dihidropirano correspondiente (Esquema I.7).[35]

---

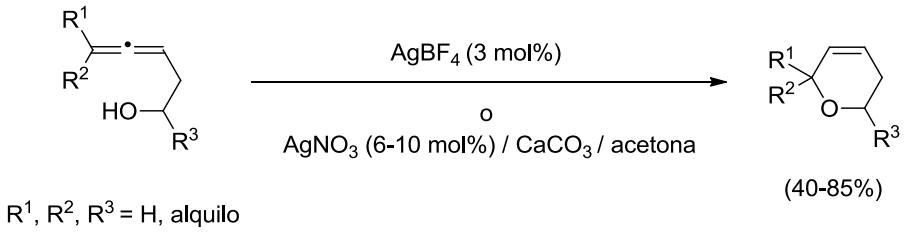
31 (a) R. Gelin, S. Gelin, M. Albrand, *Bull. Soc. Chim. Fr*. **1972**, 1946; (b) R. Gelin, M. Albrand, S. C. Gelin, *R. Acad. Sci., Ser. C* **1969**, *269*, 241.

32 G. Leandri, H. Monti, M. Bertrand, *Tetrahedron* **1974**, *30*, 289.

33 Para una revisión sobre la síntesis de heterociclos catalizada por plata, véase: M. Álvarez-Corral, M. Muñoz-Dorado, I. Rodríguez-García, *Chem. Rev*. **2008**, *108*, 3174.

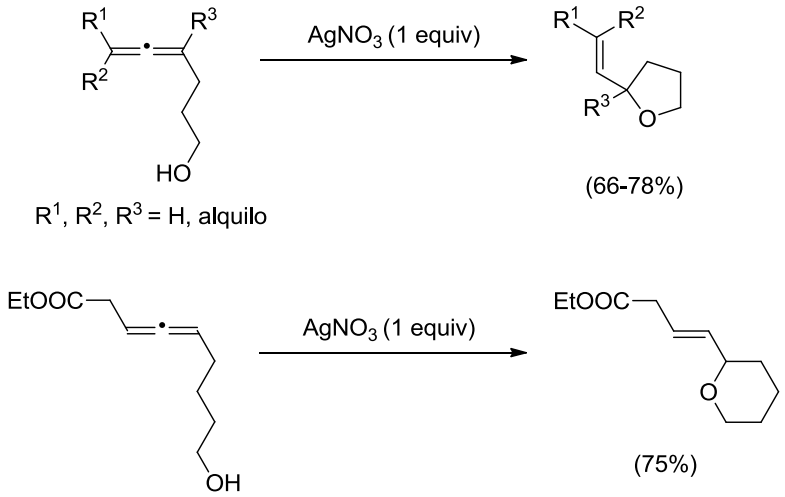
34 L.–I. Olsson, A. Claesson, *Synthesis,* **1979**, 743.

35 (a) Véase referencia 34; (b) J.-J. Chilot, A. Doutheau, J. Gore, *Bull, Soc. Chim, Fr. II.* **1984**, 307; (c) P. Audin, A. Doutheau, L. Ruest, J Gore, *Bull, Soc. Chim, Fr.* **1981**, 313.



Esquema I.7

Al aumentar la cadena entre el grupo hidroxilo y el aleno a tres átomos de carbono, se obtienen vinil-tetrahidrofuranos, a través de una ciclación 5-*exo-trig* en el doble enlace interno del aleno. En este caso, Gore y col. necesitaron cantidades estequiométricas de $AgNO_3$.[36] Del mismo modo, el aumento de la cadena hidrocarbonada entre el grupo hidroxilo y el aleno a cuatro carbonos, permite obtener vinil-tetrahidropiranos (Esquema I.8).[37]



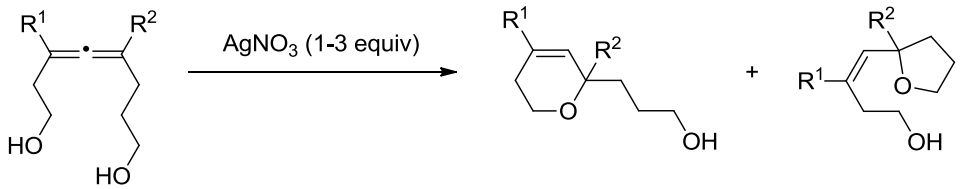
Esquema I.8

Este mismo grupo realizó una serie de experimentos para estudiar la competencia en la reactividad de alenildioles, observando que los resultados obtenidos con $AgNO_3$ y $HgCl_2$ eran similares (Esquema I.9). Que la ciclación sea selectiva al correspondiente dihidropirano depende de la cadena alquílica R^1, de forma que cuando R^1 = H, tanto para R^2 = H o alquilo, se obtiene una mezcla 1:1 de ambos productos, tetrahidropirano y tetrahidrofurano.

---

36 (a) J.-J. Chilot, A. Doutheau, J. Gore, *Tetrahedron Lett*. **1982**, *23*, 4693. (b) Véase referencia 35b.

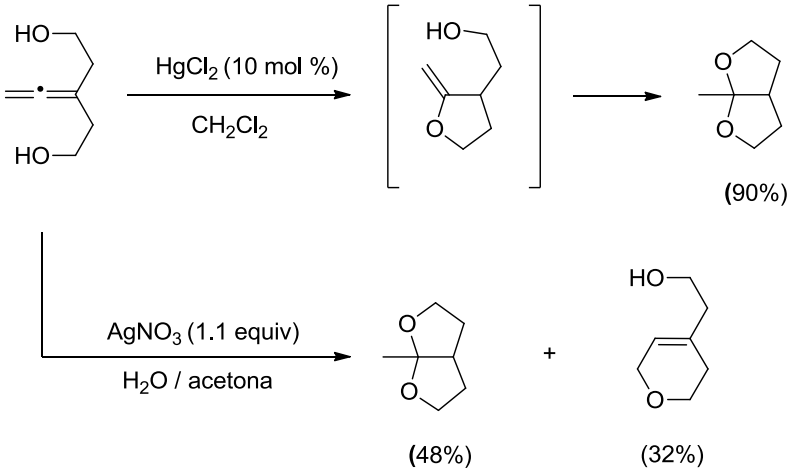
37 P. Audin, A. Doutheau, J. Gore, *Tetrahedon Lett*. **1982**, *23*, 4337.



R^1, R^2 = *n*Bu, H	(70%)	(0%)
R^1, R^2 = *n*Bu, Me	(72%)	(0%)
R^1, R^2 = H, Me	(34%)	(41%)
R^1, R^2 = H, H	(35%)	(35%)

Esquema I.9

En otros estudios sobre alenildioles, este mismo grupo observó que, en presencia de $HgCl_2$ catalítico, se generaba el correspondiente acetal bicíclico, mientras que en presencia de $AgNO_3$ equimolecular, se obtenía, además del acetal bicíclico, el dihidropirano como producto minoritario (Esquema I.10).[38]



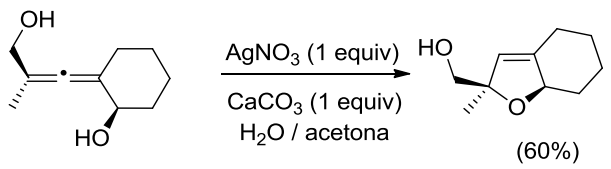
Esquema I.10

Por otro lado, Marshall y Pinney demostraron que la reacción de ciclación en alenodioles con dos grupos hidroxilo diferentes es altamente selectiva. El alcohol secundario es el único que sufre la ciclación en el ejemplo del Esquema I.11. Una posible explicación es la preferencia de la plata por coordinarse al doble enlace del aleno menos impedido estéricamente.[39]

---

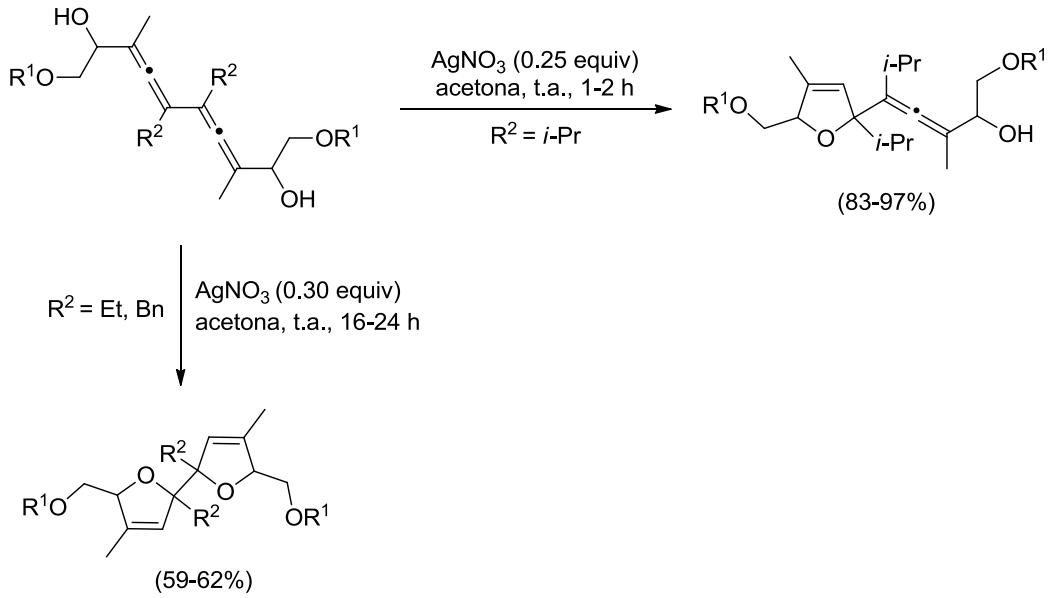
38 J.-J. Chilot, A. Doutheau, J. Gore, A. Saroli, *Tetrahedron Lett*. **1986**, *27*, 849.

39 (a) J. A. Marshall, K. G. Pinney, *J. Org. Chem*. **1993**, *58*, 7180; (b) J. A. Marshall, W.-J. Wang, *J. Org. Chem*. **1991**, *56*, 960.



Esquema I.11

Es interesante mencionar el trabajo de Krause y Poonoth, en el que mediante catálisis por Ag(I), sintetizaron de manera controlada 2,5-dihidrofuranos y bis(2,5-dihidrofuranos) desde bis-α-alenoles (Esquema I.12).[40] El tratamiento con cantidades subestequiométricas de nitrato de plata a temperatura ambiente de estos bis-α-alenoles con dos grupos isopropilo proporcionó los correspondientes 2,5-dihidrofuranos con excelentes rendimientos. En este caso, la segunda ciclación no tuvo lugar debido al impedimento estérico de los dos grupos isopropilo adyacentes. Sin embargo, cuando se trataron los bisalenos etil- o bencilsustituídos con 0.3 equivalentes de $AgNO_3$ se obtuvieron los correspondientes bis(2,5-dihidrofuranos) con buenos rendimientos, aunque fueron necesarios mayores tiempos de reacción.

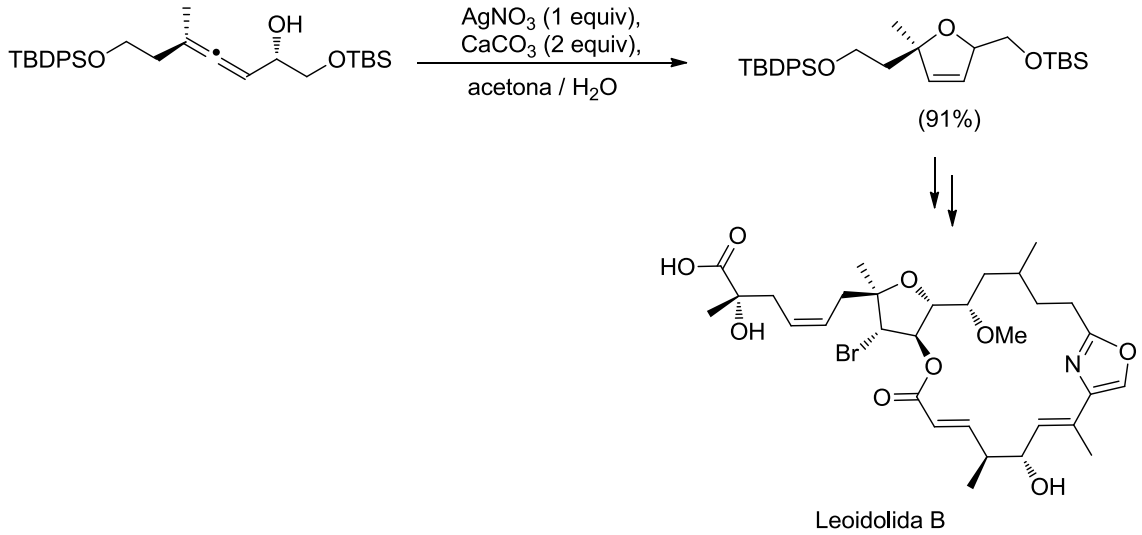


Esquema I.12

Más recientemente, Fürstner y col. han aplicado esta metodología de oxiciclación de alenoles promovida por plata a la síntesis total de la Leiodolida B. El tratamiento de un

40 N. Krause, M. Poonoth, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 117.

α-alenol con $AgNO_3$ permitió la construcción del anillo de dihidrofurano presente en la estructura de este producto natural (Esquema I.13).[41]



Esquema I.13

- Reacciones catalizadas por Au(I) y Au(III)

En los últimos diez años, el uso del oro en catálisis homogénea se ha explorado ampliamente, y, entre todas las reacciones, las adiciones de nucleófilos a alenos han sufrido un especial desarrollo, lo que ha generado una tremenda actividad en este campo.[42] Fundamentalmente, esto es debido a la capacidad de las sales de Au(I) y Au(III) para actuar como ácidos de Lewis suaves activando enlaces múltiples carbono–carbono, permitiendo así la formación de nuevos enlaces carbono–carbono o carbono–heteroátomo. Además, el oro es un excelente catalizador para activar los enlaces C–H, por ejemplo de los compuestos aromáticos, abriendo la posibilidad de generar nuevos enlaces C–C en estos compuestos. Ocasionalmente, las sales de oro en sus dos estados de oxidación, Au(I) y Au(III), son

---

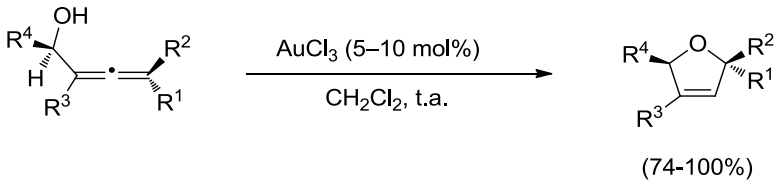
41 A. Larivée, J. B. Unger, M. Thomas, C. Wirtz, C. Dubost, S. Handa, A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011***, 50*, 304.

42 Véanse las revisiones: (a) N. Krause, en *Innovative Catalysis in Organic Synthesis: Oxidation, Hydrogenation and C-X Bond Forming Reactions*, P. G. Andersson, Ed., Wiley-VCH Verlag GmbH & Co, **2012**, Cap.9, pp. 195-209; (b) C. Winter, N. Krause, en *Modern Gold Catalyzed Synthesis*, S. K. Hashmi, D. Toste, Eds., Wiley-VCH Verlag GmbH & Co, **2012**, Cap.16, pp. 363-389; (c) B. Alcaide, P. Almendros, *Belstein J. Org. Chem*. **2011**, *7*, 622; (d) A. S. K. Hashmi, M. Bührle, *Aldrichimica Acta.* **2010**, *43*, 27; (e) N. Krause, V. Belting, C. Deutsh, J. Erdsack, H.-T. Fan, B. Gockel, A. Hoffmann-Röder, N. Morita, F. Volz, *Pure Appl. Chem*. **2008**, *80*, 1063; (f) R. A. Widenhoefer, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14,* 5382; (g) A. Hoffmann-Röder, N. Krause, *Org. Biomol. Chem*. **2005**, *3*, 387.

capaces de catalizar las mismas transformaciones, pero en otros muchos casos no se sabe el estado de oxidación activo catalíticamente. Además, los compuestos de oro se reducen con gran facilidad, se oxidan difícilmente y no tienen tendencia a dar β-eliminaciones de hidruro, lo que les diferencia del resto de metales utilizados en catálisis (paladio, platino, etc). En este apartado haremos un repaso de los trabajos más relevantes de cicloisomerización de alenoles catalizados por sales de oro durante los últimos años.[43]

- *Cicloisomerizaciones de α-alenoles*

En el año 2001, Krause y col. llevaron a cabo por primera vez, la cicloisomerización de α-alenoles catalizada por $AuCl_3$ en CH_2Cl_2 o THF, obteniéndose 2,5-dihidrofuranos (Esquema I.14). Este método de ciclación suave y eficaz se ha estudiado más en detalle desde entonces y presenta la gran ventaja de que únicamente se necesitan cantidades catalíticas de la sal de oro, mientras que en las reacciones catalizadas por plata generalmente se necesita esta en cantidades estequiométricas para conseguir rendimientos razonables. Este procedimiento se puede aplicar a alenos sustituídos tanto por grupos alquilo como alquenilo dando lugar a dihidrofuranos tri- y tetrasustituídos con rendimientos buenos o excelentes.[44] En los α-alenoles sustituidos con fenilos u otros sustituyentes aromáticos ricos en electrones la reacción transcurre con epimerización parcial.[45]



Esquema I.14

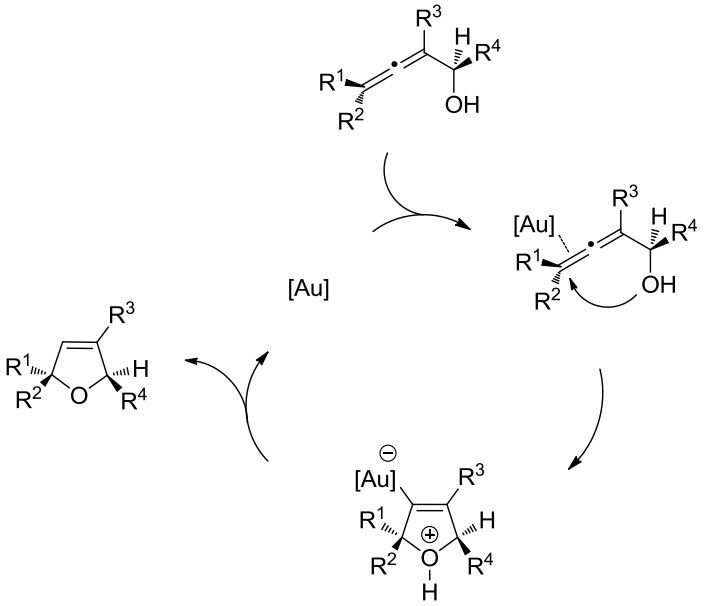
El modelo mecanístico para la cicloisomerización de los α-hidróxialenos implicaría la coordinación del catalizador de oro al doble enlace alénico externo. El complejo formado evolucionaría por una ciclación 5-*endo* hacía una especie zwiterionica de σ-viniloro. Por último, la protodesauración generaría el dihidrofurano con regeneración del catalizador de oro (Esquema I.15). La ciclación se acelera en presencia de dadores de protones externos

43 Para una revisión de formación de enlaces C–O catalizadas por sales de oro, véase: J. Muzart, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 5815.

44 (a) N. Krause, A. Hoffmann-Röder, J. Cansius, *Synthesis* **2002**, 1759; (b) A. Hoffmann-Röder, N. Krause, *Org. Lett*. **2001**, *3*, 2537.

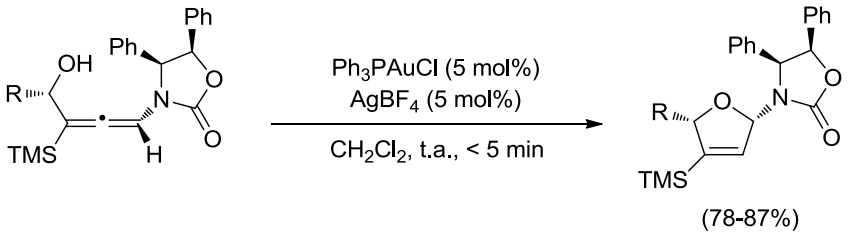
45 C. Deutsch, B. Gockel, A. Hoffmann-Röder, N. Krause, *Synlett,* **2007**, 1790.

(como agua o metanol), lo que sugiere que la etapa de protodeauración es el paso limitante de la reacción. Existen pruebas que corroboran el presente mecanismo. Widenhoefer y col. han conseguido aislar y caracterizar un complejo de π-aleniloro,[46] y el grupo de Hammond ha conseguido aislar compuestos estables de σ-viniloro formados desde esteres alénicos y cantidades estequiométricas de sales de oro.[47]



Esquema I.15

La cicloisomerización de α-alenoles también se puede llevar a cabo utilizando otros catalizadores de Au, tales como $AuBr_3$, AuCl y complejos catiónicos de Au(I), siendo compatible con numerosos grupos funcionales. Por ejemplo, el grupo de Hegedus, ha llevado a cabo la ciclación de una alenamida quiral catalizada por el complejo [Ph_3PAuBF_4] formado *in situ* (Esquema I.16).[48]



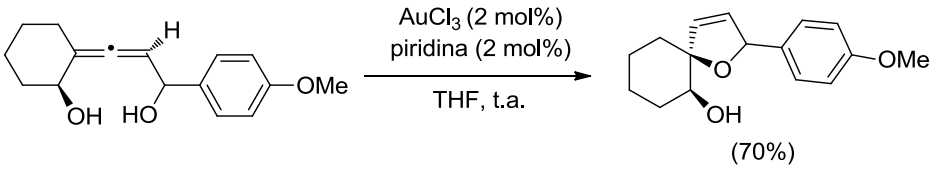
Esquema I.16

46 T. J. Brown, A. Sugie, M. G. Dickens,R. A. Widenhoefer, *Organometallics,* **2010**, *29*, 4207.

47 (a) L.-P. Liu, G. B. Hammond, *Chem. Asian J.* **2009**, *4*, 1230; (b) L.-P. Liu, B. Xu, M. S. Mashuta, G. B. Hammond*, J. Am. Chem. Soc*. **2008**, *130*, 17642.

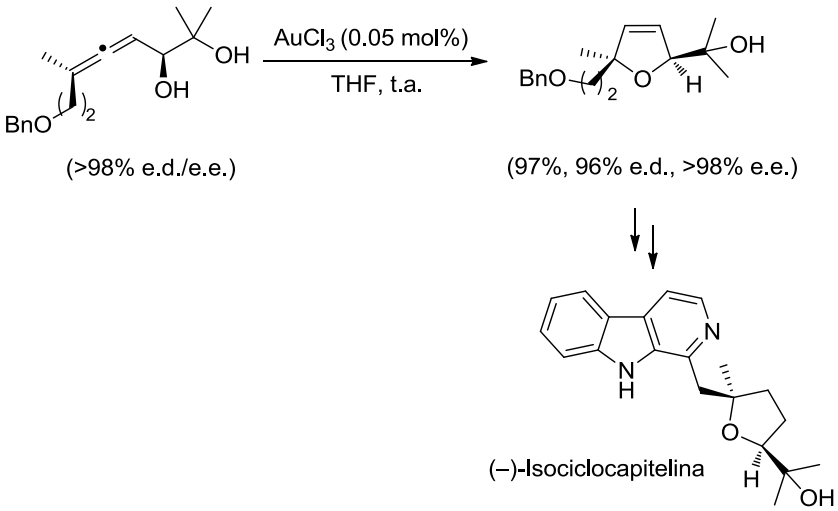
48 C. J. T. Hyland, L. S. Hegedus, *J. Org. Chem*. **2006**, *71*, 8658.

En ocasiones, el uso de aditivos permite mejorar los rendimientos de la reacción. Krause y col. han descrito una cicloisomerización regioselectiva catalizada por $AuCl_3$ y en presencia de piridina, que da lugar a un compuesto espirocíclico desde un α,α'-alenodiol (Esquema I.17).[49] En este caso la ciclación es selectiva y se produce únicamente por ataque nucleófilo del grupo hidroxilo secundario en posición bencílica.



Esquema I.17

También Krause y col. hicieron reaccionar un α,β-alenodiol con $AuCl_3$ en THF, para dar el correspondiente dihidrofurano con buen rendimiento (Esquema I.18).[50] La reacción no sólo presenta una excelente diastereoselectividad, también es quimio- y regioselectiva, ya que no se observa la ciclación del grupo hidroxilo en posición β. Además, esta reacción se aplicó a la síntesis total de la (–)-isociclocapitelina, un alcaloide β-carbolínico.



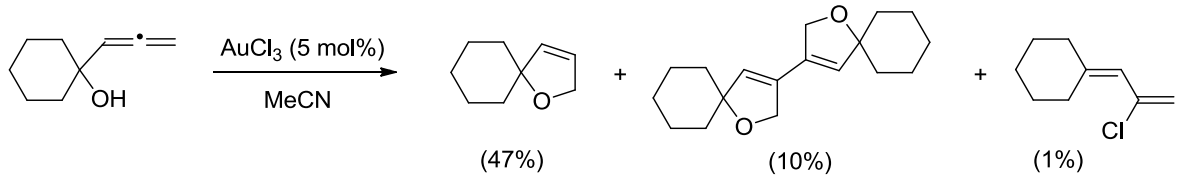
Esquema I.18

En el grupo de Hashmi han llevado a cabo un estudio con el fin de aclarar cuál es la especie de oro activa. Para ello, llevaron a cabo la cicloisomerización catalizada por Au(III) de α-alenoles en acetonitrilo y observaron, además de la formación del correspondiente dihidrofurano, la formación de otras especies, entre ellas el producto dímero de acoplamiento oxidante. El incremento de este producto de acoplamiento al aumentar la

49 C. Deutsch, B. Lipshutz, N. Krause, *Angew. Chem. Int. Ed*. **2007**, *46*, 1650.

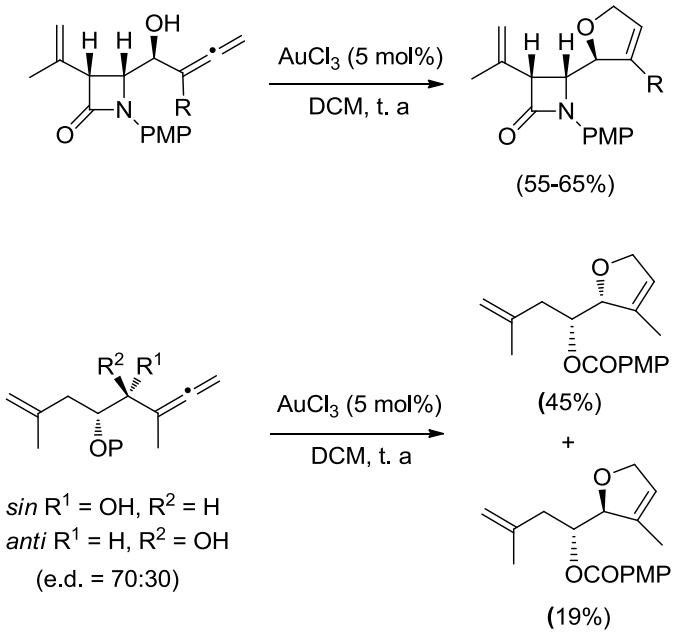
50 F. Volz, N. Krause, *Org. Biomol. Chem*. **2007**, *5*, 1519.

cantidad de Au(III) sugiere que el Au(III) se está reduciendo *in situ* a Au(I), que también ha demostrado su actividad en estas reacciones (Esquema I.19).[51]



Esquema I.19

En nuestro grupo de investigación se ha estudiado la oxiciclación de α-enalenoles en presencia de $AuCl_3$ (Esquema I.20).[52] La catálisis de Au(III) permitió quimiodiferenciar la funcionalidad alénica del alqueno, favoreciendo la primera y obteniéndose de este modo los correspondientes dihidrofuranos con rendimientos moderados o buenos.



Esquema I.20

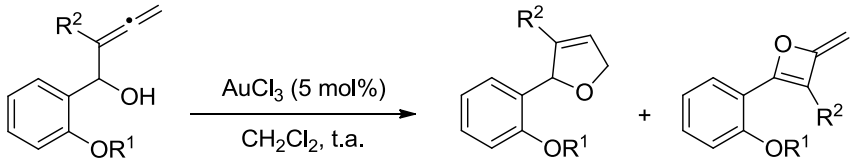
Más recientemente, nuestro grupo de investigación ha descrito la formación de oxetenos partiendo de α-alenoles aromáticos, productos de una inusual ciclación *4-exo-dig* seguida de una β-eliminación de hidruro (Esquema I.21).[53]

---

51 A. S. K. Hashmi, M. C. Blanco, D. Fischer, J. W. Bats, *Eur. J. Org. Chem*. **2006**, 1387.

52 B. Alcaide, P. Almendros, T. Martínez del Campo, *Chem. Eur. J*. **2008**, *14*, 7756.

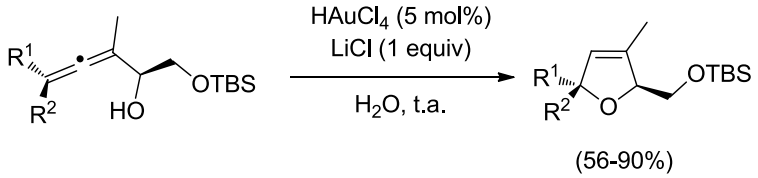
53 B. Alcaide, P. Almendros, T. Martínez del Campo, I. Fernández, *Chem. Commun*. **2011**, *47*, 9054.



R^1 = 2-propenilo, R^2 = Me	(71%)	
R^1 = 2-metilalilo, R^2 = Me	(51%)	
R^1 = 2-propenilo, R^2 = Ph	(17%)	(42%)
R^1 = 2-metilalilo, R^2 = Ph		(62%)
R^1 = 2-bromoalilo, R^2 = Ph		(85%)
R^1 = Me, R^2 = Ph	(31%)	(23%)
R^1 = 2-propinilo, R^2 = Ph	(22%)	(30%)
R^1 = (E)-(4-cloro-2-butenilo), R^2 = Ph	(22%)	(33%)

Esquema I.21

Finalmente, Krause y Winter, han descrito la utilización del ácido cloroáurico como catalizador, en disolución acuosa, para conseguir la cicloisomerización de varios α-alenoles (Esquema I.22).[54] Comparado con la catálisis de oro en disolventes orgánicos, este novedoso sistema catalítico es medioambientalmente benigno y además puede ser reutilizado después de completarse la conversión del sustrato. Además, siguiendo con su interés en desarrollar procesos menos contaminantes, estos autores desarrollaron este tipo de reacciones catalizadas por oro en sistemas micelares, lo que hace más fácil recuperar el catalizador.[55]



Esquema I.22

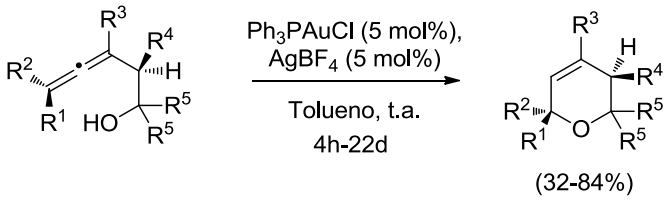
- *Cicloisomerizaciones de β-alenoles*

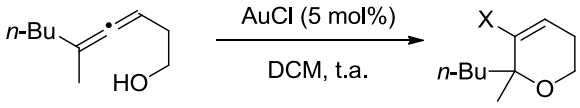
Gockel y Krause observaron que partiendo de β-alenoles, era posible conseguir la ciclación 6-*endo* para obtener 3,6-dihidropiranos. Observaron que estas reacciones se daban muy lentamente y requerían en ocasiones tiempos de reacción de varios días. Sin embargo, la adición de *N*-yodosuccinimida (NIS) a la mezcla de reacción produce una tremenda aceleración de la misma, formándose instantáneamente los correspondientes dihidropiranos

54 C. Winter, N. Krause, *Green Chem.* **2009**, 1309.

55 S. R. K. Minkler, B. H. Lipshutz, N. Krause, *Angew. Chem. Int. Ed*. **2011**, *50*, 7820.

yodados, probablemente porque la etapa final en este caso es una rápida yododesauración (Esquema I.23).[56] Por otra parte, cuando se parte de β-alenoles enantiopuros, se transfiere completamente la quiralidad a los dihidropiranos obtenidos.

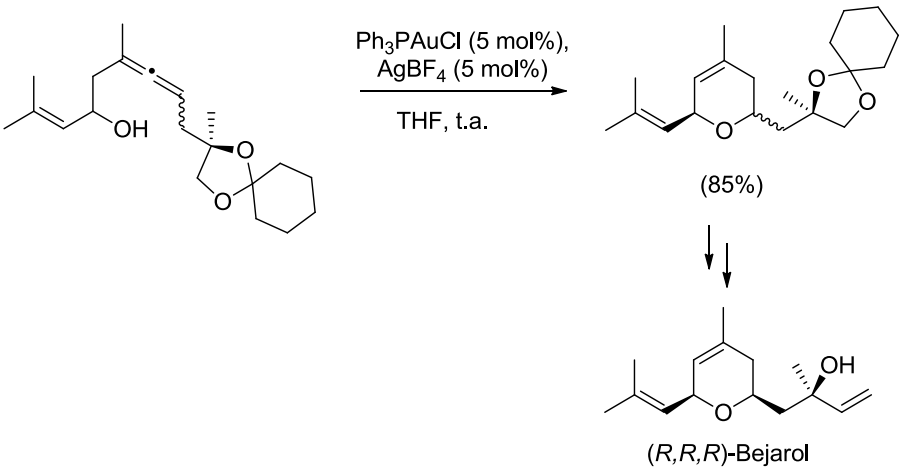




Aditivo	Tiempo	X	Rendimiento
Ninguno	5 días	H	50%
NIS	1 min	I	56%

Esquema I.23

Este procedimiento se ha utilizado en la síntesis total del sesquiterpeno natural (*R*,*R*,*R*)-bejarol (Esquema I.24).[57]



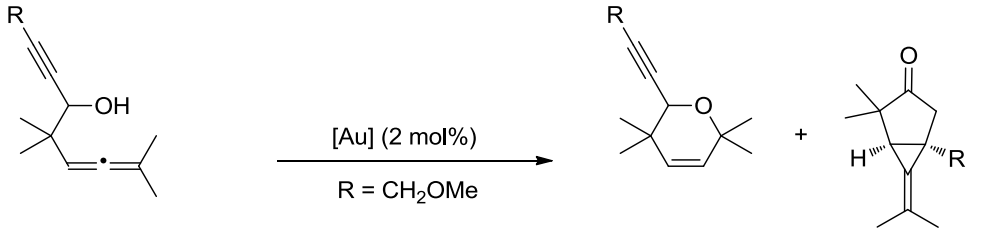
Esquema I.24

Cuando en la posición β del alenol se introduce un sustituyente alquinilo, modulando las condiciones de reacción se puede obtener, bien el dihidropirano o bien el correspondiente biciclo fusionado (Esquema I.25). Esta última transformación implicaría un

56 (a) B. Gockel, N. Krause, *Eur. J. Org. Chem*. **2010**, 311; (b) B.Gockel, N. Krause, *Org. Lett*. **2006**, *8*, 4485.

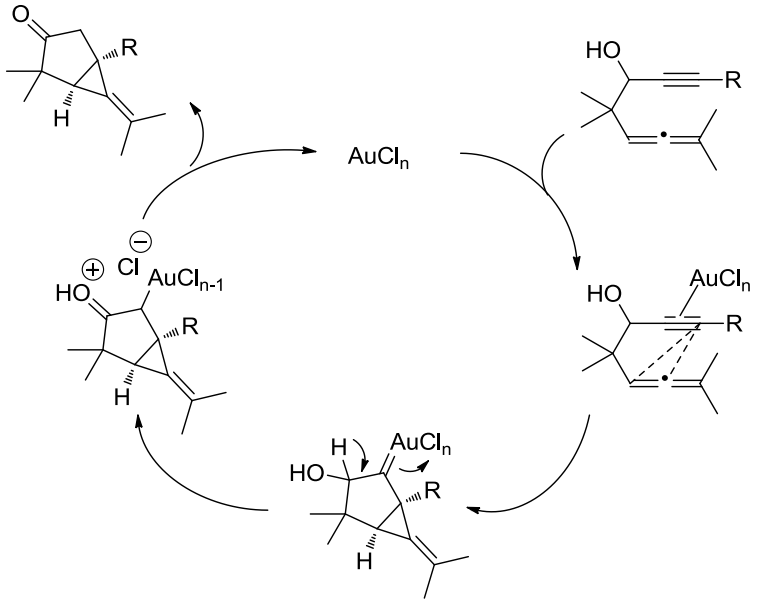
57 Y. Sawama, Y. Sawama, N. Krause, *Org. Biomol. Chem*. **2008**, *6*, 3573.

ataque intramolecular del sustituyente alénico al triple enlace, y la formación de intermedios bicíclicos (Esquema I.26).[58] En presencia de catalizadores de platino, la reacción transcurre únicamente para dar los productos de carbociclación.



AuCl o $AuCl_3$, CH_2Cl_2, t.a., 6 h:	(41-55%)	(0%)
AuCl o $AuCl_3$, PhMe, reflujo, 6h:	(0%)	(45-58%)
$Ph_3PAuCl/AgBF_4$, CH_2Cl_2, reflujo o PhMe, t.a., 1h	(55-73%)	(0%)

Esquema I.25

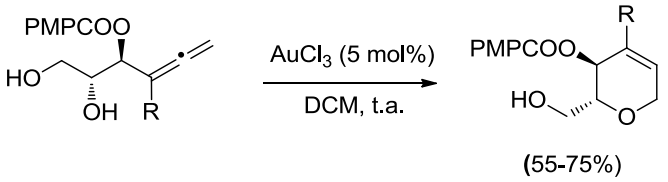


Esquema I.26

En un estudio llevado a cabo en nuestro grupo de investigación sobre la reacción de ciclación catalizada por oro de un β,γ-alenildiol se observó la ciclación 6-*endo-trig* regioselectiva por ataque del grupo hidroxilo en β sobre el carbono central alénico, sin observarse la formación del producto resultante del ataque del grupo hidroxilo en posición γ (Esquema I.27).[59]

58 R. Zriba, V. Gandon, C. Aubert, L. Fensterbank, M. Malacria, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 1482.

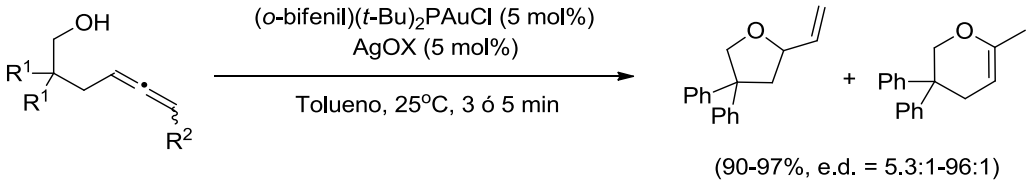
59 B. Alcaide, P. Almendros, R. Carrascosa, T. Martínez del Campo, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 13243.



Esquema I.27

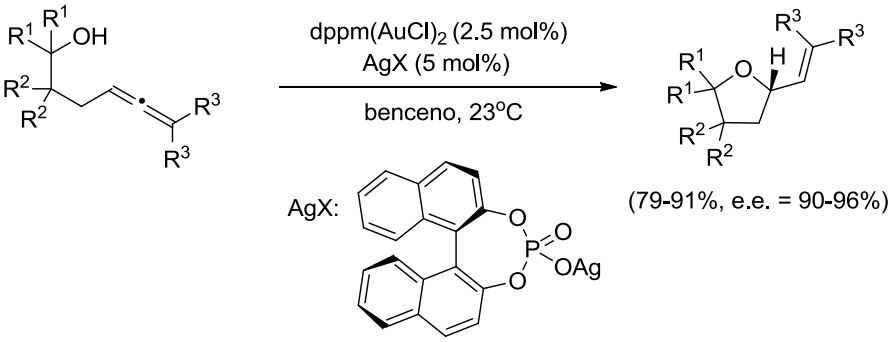
- *Cicloisomerizaciones de γ-alenoles*

Widenhoefer y col. describieron la cicloisomerización de γ-alenoles catalizada por oro. Cuando llevaron a cabo la reacción utilizando como catalizador una mezcla de (*o*-bifenil)(*t*-Bu)$_2$PAuCl y AgOTf obtuvieron una mezcla 1.3:1 de un tetrahidrofurano y un dihidropirano. El cambio de AgOTf por AgOTs permitió obtener exclusivamente el oxaciclo de 5 miembros (Esquema I.28).[60]



Esquema I.28

Del mismo modo, se ha descrito esta reacción en su versión asimétrica usando un catalizador que contiene un ligando quiral, o bien contraiones quirales (Esquema I.29).[61]



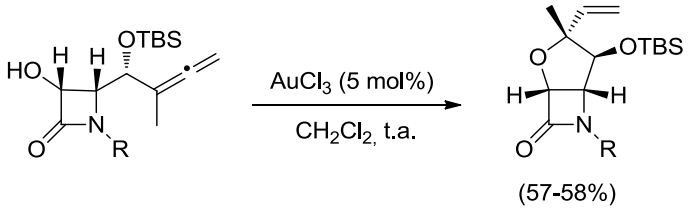
Esquema I.29

---

60 Z. Zhang, C. Liu, R. E. Zinder, X. Han, H. Qian, R. A. Widenhoefer, *J. Am. Chem. Soc*. **2006**, *128*, 9066.

61 (a) Z. J. Wang, C. J. Brown, R. G. Bergman, K. N. Raymond, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc*. **2011**, *133*, 7358; (b) K. Aikawa, M. Kojima, K. Mikami, *Adv. Synth. Catal*. **2010**, *352*, 3131; (c) Z. Zhang, R. A. Widenhoefer, *Angew. Chem. Int. Ed*. **2007**, *46*, 283; (d) G. L. Hamilton, E. J. Kang, M. Mba, F. D Toste, *Science,* **2007**, *317*, 496.

En nuestro grupo de investigación se ha llevado a cabo la oxiciclación de γ-alenoles-β-lactámicos, obteniéndose tetrahidrofuranos fusionados al anillo de β-lactama (Esquema I.30).[62]



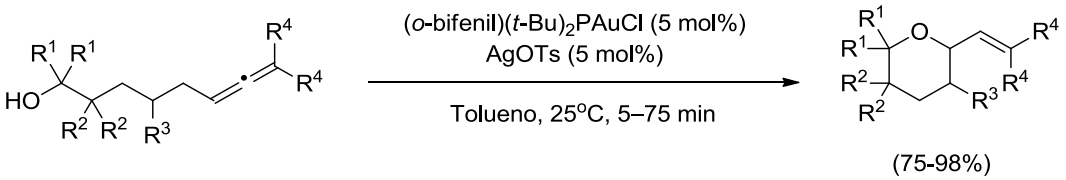
Esquema I.30

En contraste con la regioselectividad 5-*exo* esperada en las oxiciclaciones de γ-alenoles por catálisis de oro, en nuestro grupo de investigación se ha descrito que el tratamiento con $AuCl_3$ de un γ-alenol acíclico proporciona preferentemente la correspondiente tetrahidroxepina derivada de la ciclación 7-*endo* (Esquema I.31).[63]

Esquema I.31

- *Cicloisomerizaciones de δ-alenoles*

Llevando a cabo la ciclación de δ-alenoles con catalizadores de oro es posible preparar tetrahidropiranos. Esta metodológia se ha aplicado a δ-alenoles tanto racémicos como enantiopuros. Asimismo, también se han desarrollado estudios de la versión asimétrica de este procedimiento (Esquema I.32).[64]



Esquema I.32

---

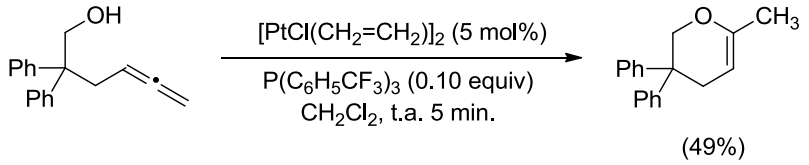
62 B. Alcaide, P. Almendros, T. Martínez del Campo, *Angew. Chem. Int. Ed*. **2007**, *46*, 6684.

63 B. Alcaide, P. Almendros, T. Martínez del Campo, E. Soriano, J. L. Marco-Contelles, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 9127.

64 Véanse referencias 60 y 61.

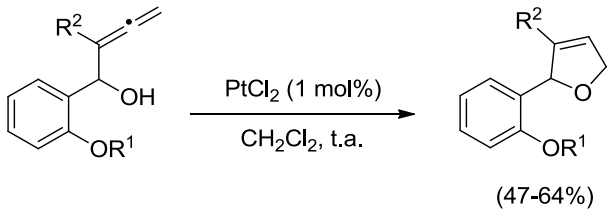
- Reacciones catalizadas por Pt(II)

No hay muchos procesos de cicloisomerización descritos en la bibliografía en los que la especie catalítica activa esté basada en un catalizador de platino. Widenhoefer y col. aplicaron la catálisis con este metal a hidroalcoxiciclaciones intramoleculares de γ- y δ-alquenoles.[65] Este mismo grupo, en un estudio sobre cicloisomerización de alenoles catalizada por Au(I), utilizó un catalizador de Pt(II) para llevar a cabo la ciclación de γ-alenoles (Esquema I.33).[66] La reacción es muy rápida y selectiva, no observándose la formación del producto de ciclación resultante del ataque del grupo hidroxilo al carbono interno del aleno, y formándose únicamente el dihidropirano.



Esquema I.33

En nuestro grupo de trabajo se ha estudiado la reacción de un α-alenol aromático catalizada por cloruro de paladio que permitió la obtención selectiva de los correspondientes dihidrofuranos. Estos sustratos sometidos a catálisis por oro dieron lugar a la formación de oxetenos (Esquema I. 34).[67]



Esquema I.34

Nuestro grupo de investigación también exploró la reactividad de β- y γ-alenoles en presencia de catalizadores de platino.[68] Así, cuando se trató un β-alenol con $[PtCl_2(CH_2{=}CH_2)]_2$ no se obtuvo el dihidropirano esperado sino un furano (Esquema I.35). Esto puede explicarse mediante una ciclación 5-*exo* para dar el dihidrofurano intermedio, que en las condiciones de reacción se aromatiza al correspondiente furano.

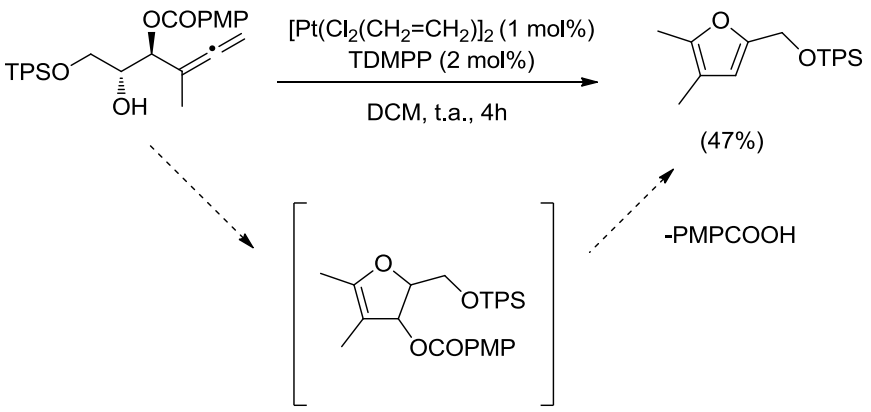
---

65 H. Qian, X. Han, R. A. Widenhoefer, *J. Am. Chem. Soc*. **2004**, *126*, 9536.

66 Véase referencia 60.

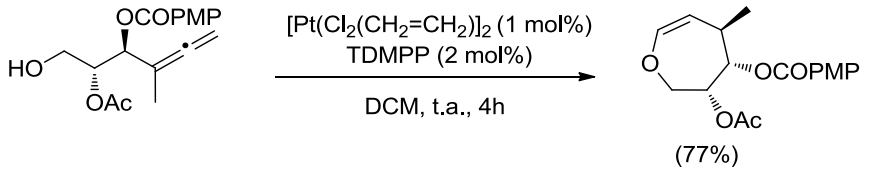
67 B. Alcaide, P. Almendros, I. Fernández, T. Martínez del Campo, T. Naranjo *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 2681.

68 Véase referencia 63.



Esquema I.35

En cambio, al tratar un γ-alenol en condiciones similares se obtuvo el producto correspondiente a una ciclación 7-*endo* pero con isomerización del doble enlace debido a la conjugación del mismo con un par de electrones del átomo de oxígeno (Esquema I.36). El mecanismo de esta reacción se ha estudiado teóricamente (DFT), siendo la etapa inicial la coordinación del platino a uno de los dobles enlaces del aleno. Un complejo de π-alenilplatino de este tipo se ha aislado y caracterizado recientemente en el grupo de Hill.[69]



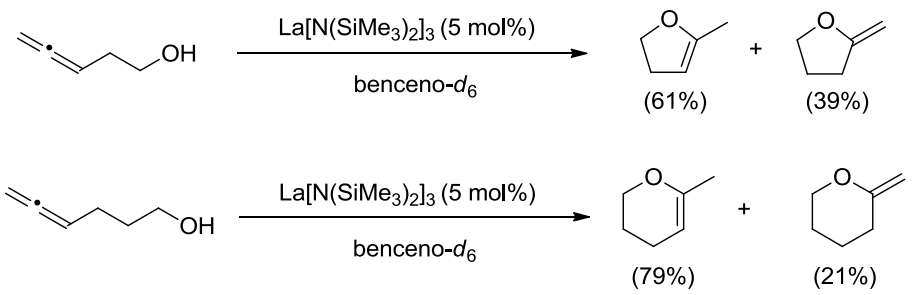
Esquema I.36

- Reacciones catalizadas por La(III)

Los complejos organolantánidos son conocidos por ser catalizadores muy activos en las reacciones de hidrofuncionalización. Su versatilidad en reacciones de hidroaminación e hidrofosforilación, llevó a que se considerasen también en reacciones de hidroalcoxilación de alenoles. Marks y col. han llevado a cabo la oxiciclación intramolecular de alenoles sencillos, usando catálisis homogénea de lantano (Esquema I.37).[70]

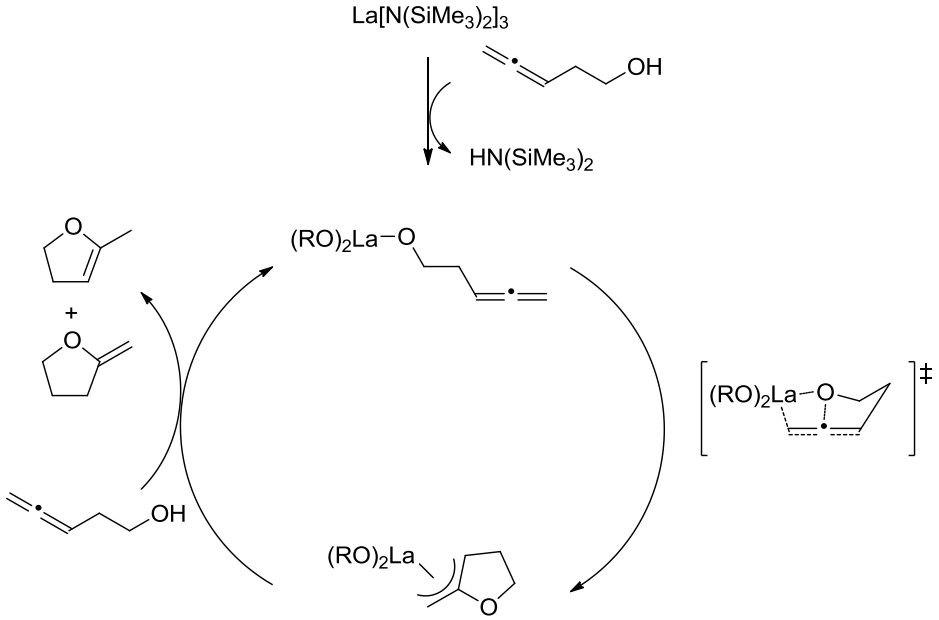
69 A. L. Colebatch, I. A. Cade, A. F. Hill, M. M. Bhadbhade, *Organometallics*, **2013**, *32,* 4766.

70 X. Yu, S.-Y. Seo, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc*. **2007**, *129*, 7244.



Esquema I.37

A diferencia de las ciclaciones con otros metales de transición, que implican un ataque nucleófilo al sistema π-activado, en este caso, se piensa que tiene lugar una inserción del doble enlace C=C al enlace La-O. Estudios teóricos recientes corroboran esta hipótesis experimental (Esquema I.38).[71]



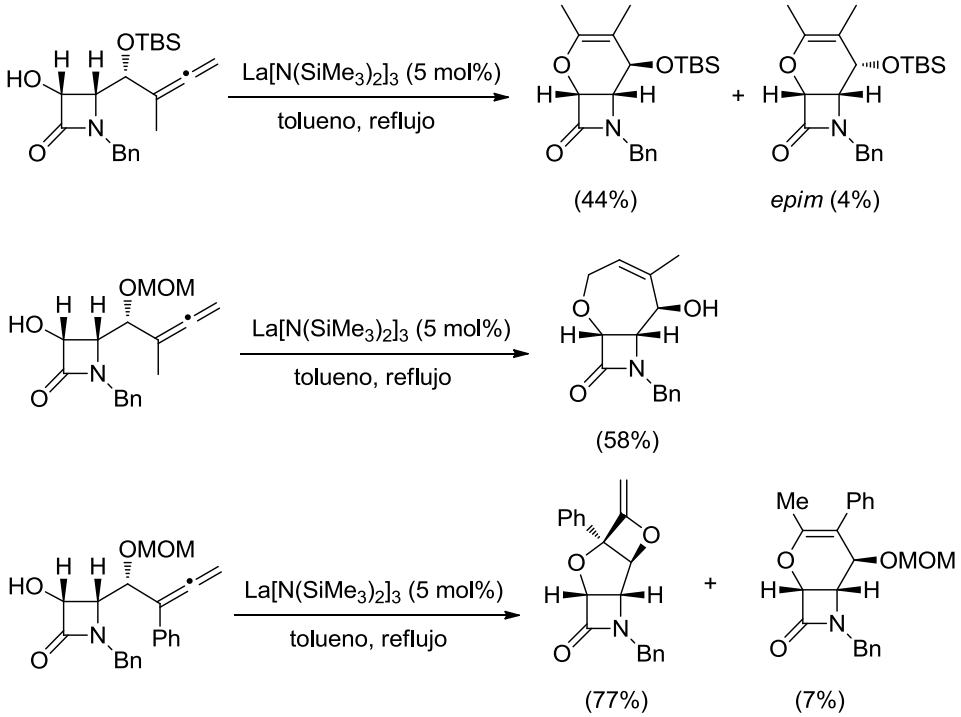
Esquema I.38

En nuestro grupo de investigación se ha llevado a cabo un estudio conjunto teórico-experimental del comportamiento de γ-alenoles-β-lactámicos frente al amiduro de lantano.[72] Se encontró que la reacción de un γ-alenol que contiene un α-hidroxilo protegido como sililéter, proporcionaba el correspondiente dihidropirano por ataque nucleófilo al carbono central del aleno a través de una ciclación 6-*endo*. En cambio, al tratar el γ-alenol que

71 S. Tobisch, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 4995.

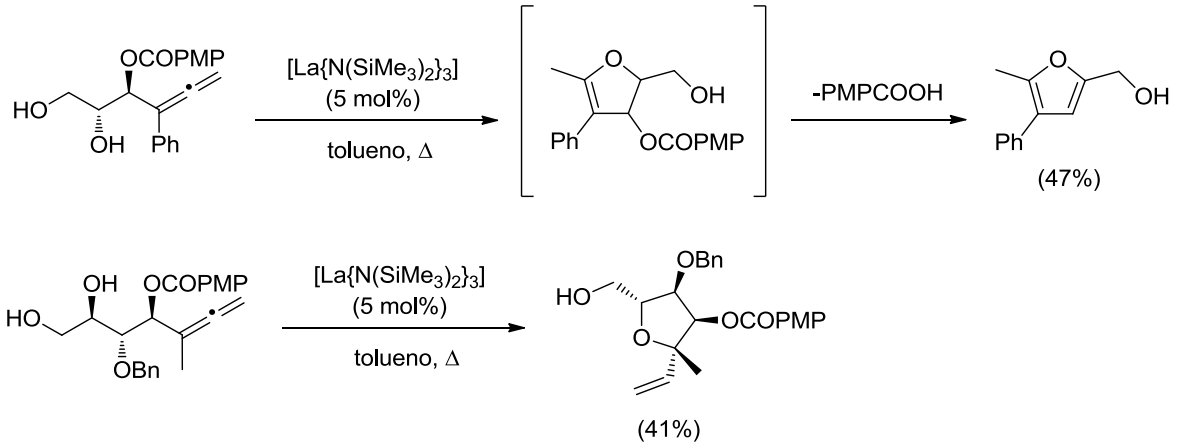
72 (a) B. Alcaide, P. Almendros, T. Martinez del Campo, E. Soriano, J. L. Marco-Contelles, *Top. Curr. Chem.* **2011**, *302*, 183; (b) B. Alcaide, P. Almendros, T. Martínez del Campo, E. Soriano, J. L. Marco-Contelles, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 1901; (c) B. Alcaide, P. Almendros, T. Martínez del Campo, E. Soriano, J. L. Marco-Contelles, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 1909.

presenta un α-hidroxilo protegido como metoximetilo, se obtuvo el aducto de siete eslabones, con desprotección del grupo protector MOM. Intrigados por este comportamiento, se ensayó el mismo alenol pero ahora sustituido por un grupo fenilo, más voluminoso que el metilo, y en este caso se obtuvo como producto mayoritario un oxetano tricíclico, junto con una pequeña cantidad de dihidropirano (Esquema I.39).



Esquema I.39

Por otro lado, también se han estudiado las reacciones catalizadas por lantano de β,γ- y γ,δ-alenildioles (Esquema I.40).[73]



Esquema I.40

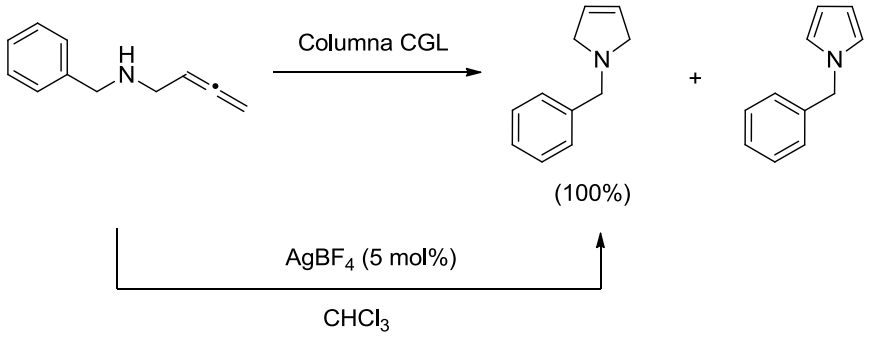
73 Véase referencia 59.

En ambos casos se produce la ciclación por el grupo hidroxilo más próximo a la agrupación alénica, en el primero de los casos para dar un furano y, en el segundo para dar un tetrahidrofurano.

I.1.1.3.2. Reacciones de Aminociclación

- Reacciones catalizadas por Ag(I) y Hg(II)

Dentro de las reacciones de heterociclación de alenos, las reacciones de aminociclación son interesantes porque permiten la preparación de heterociclos nitrogenados de diferentes tamaños de una manera sencilla.[74] La primera reacción de aminociclación en alenos data del año 1979, cuando Claesson y col. observaron la formación de una mezcla de un dihidropirrol y un pirrol cuando trataban de purificar una alenilamina. Sospecharon que la cicloisomerización de la amina daría lugar al dihidropirrol, y la deshidratación de este al pirrol. Basándose en ejemplos de adiciones nucleófilas a alquinos, en las que la plata había dado buenos resultados, encontraron que el $AgBF_4$ permitía la aminociclación hacía el dihidropirrol (Esquema I.41).[75] Más recientemente, Reissig y col. han demostrado que esta reacción puede llevarse a cabo sobre sustratos enantiopuros sin que tenga lugar racemización.[76]



Esquema I.41

Esta reacción ha sido posteriormente explorada en más detalle. Por ejemplo, Liebeskind y col. describieron un proceso de ciclación catalizado por plata en 4-

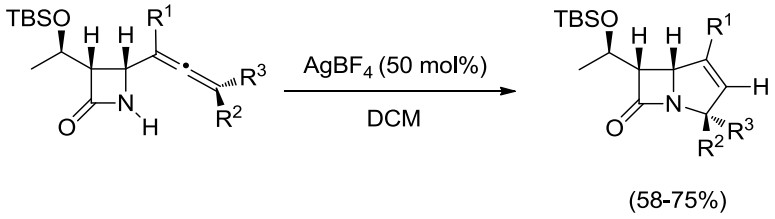
---

74 Para algunas revisiones, véanse: (a) B. Alcaide, P. Almendros, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 2561; (b) I. Dion, A. M. Beauchemin, *Angew. Chem. Int. Ed*. **2011**, *50*, 8233; (c) R. A. Widenhoefer, X. Han, *Eur. J. Org. Chem*. **2006**, 4555; (d) I. Bytschkov, S. Doye, *Eur. J. Org. Chem*. **2003**, 935.

75 A. Claesson, C. Sahlberg, K. Luthman, *Acta Chem. Scand., Ser. B,* **1979**, *33*, 309.

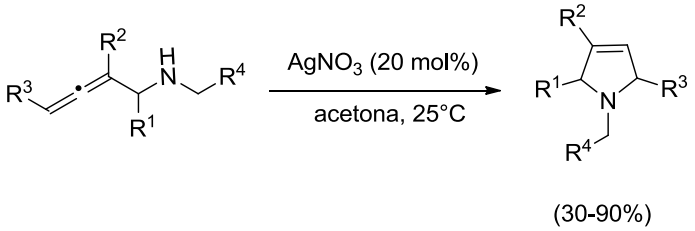
76 O. Flögel, M. G. O. Amombo, H.-U. Reissig, G. Zahn, I. BrVdgam, H. Hartl, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 1405.

alenilazetidinonas, que permitió la obtención de carbapenems sustituidos con rendimientos moderados o buenos, utilizando cantidades subestequiométricas de plata (Esquema I.42).[77]



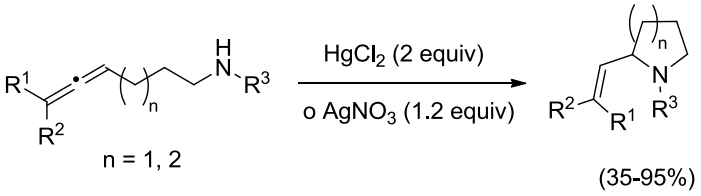
Esquema I.42

Asimismo, Dieter y col. han desarrollado la preparación de pirrolinas por ciclación de α-aminoalenos inducida por nitrato de plata en cantidad catalítica (Esquema I.43).[78]



Esquema I.43

La ciclación de γ- y δ-alenaminas secundarias con $HgCl_2$ o $AgNO_3$ fue investigada por primera vez por Arseniadis y Gore, utilizando cantidades estequiométricas de estos metales. De esta forma, prepararon pirrolidinas o piperidinas con sustituyentes vinílicos (Esquema I. 44). Cabe destacar que los rendimientos con Ag(I) siempre superaban a los obtenidos con Hg(II).



Esquema I.44

Recientemente, se han desarrollado reacciones de haloaminación catalizadas por Ag sobre α-alenaminas para obtener los correspondientes azaciclos halogenados.[79] Por ejemplo,

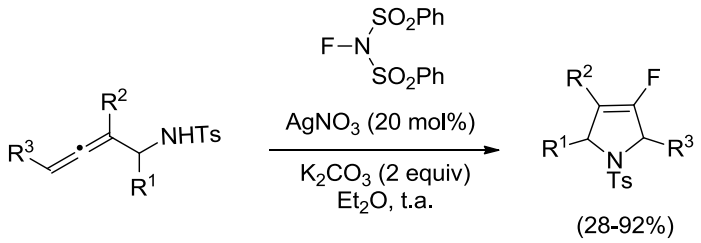
---

77 (a) J. S. Prasad, L. S. Liebeskind, *Tetrahedron Lett*. **1988**, *29*, 4253; b) J. S. Prasad, L. S. Liebeskind, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4257.

78 R. K. Dieter, N. Chen, H. Yu, L. E. Nice, V. K. Gore, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2109.

79 (a) T. Xu, X. Mu, H. Peng, G. Liu, *Angew. Chem. Int. Ed*. **2011**, *50*, 8176; (b) M. Sai, S. Matsubara*, Org. Lett*. **2011**, *13*, 4676.

Liu y col., al llevar a cabo la reacción con *N*-fluorobencenosulfonimida (NFSI) y con cantidades catalíticas de nitrato de plata consiguieron preparar los dihidropirroles fluorados (Esquema I.45).

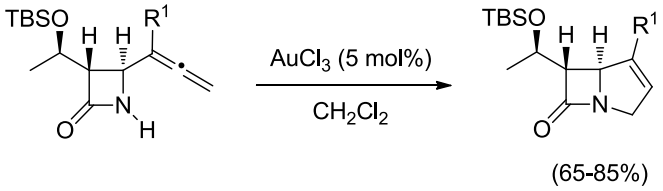


Esquema I.45

- Reacciones catalizadas por Au(I) y Au(III)

- *Cicloisomerizaciones de α-alenaminas y derivados*

Lee y col. publicaron un proceso de ciclación similar al descrito por Liebeskind, pero promovido por cantidades catalíticas de tricloruro de oro, en 4-alenilazetidinonas, obteniendo carbapenems sustituidos con rendimientos ligeramente superiores a los obtenidos en la reacción con plata (Esquema I.46).[80] Las ventajas de utilizar Au(III) frente a Ag(I) son la menor cantidad de catalizador utilizada (5 mol% de Au frente a 20 mol% de Ag) y el menor tiempo de reacción necesario.



Esquema I.46

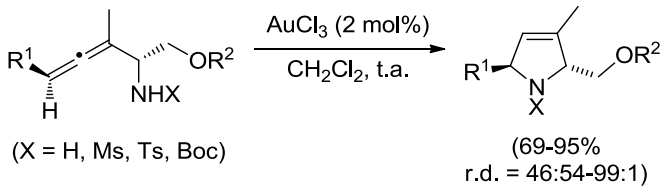
Por otra parte, Krause y col. describieron la cicloisomerización de varios α-aminoalenos en presencia de cantidades catalíticas de tricloruro de oro para obtener 3-pirrolinas con buenos rendimientos (Esquema I.47).[81] Además, observaron que la transferencia de quiralidad dependía fuertemente del grupo protector de la amina. Más tarde,

---

80 P. H. Lee, H. Kim, K. Lee, M. Kim, K. Noh, H. Kim, D. Seomoon, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1840.

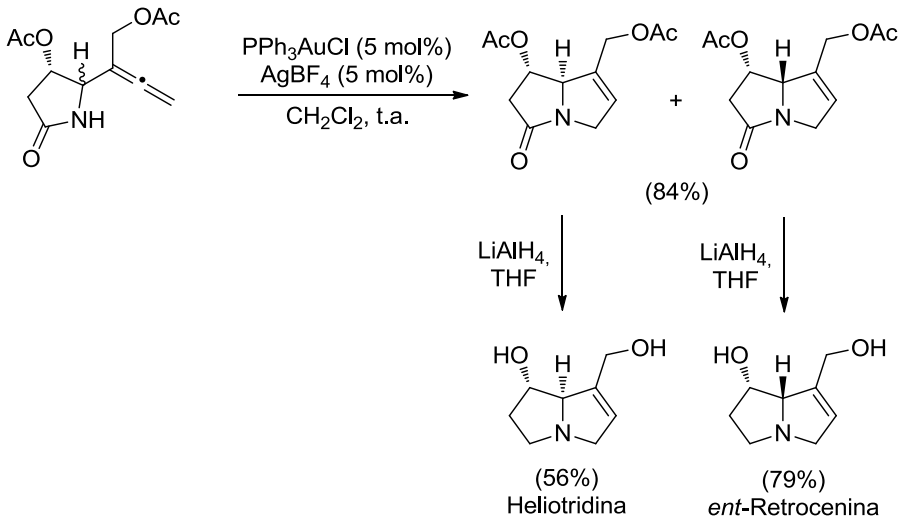
81 N. Krause, N. Morita, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4121.

optimizaron esta reacción utilizando Au(I) como catalizador y llevaron a cabo un estudio mecanístico para justificar la formación de estas pirrolinas.[82]



Esquema I.47

El grupo de Hiemstra ha desarrollado una reacción de ciclación de alenil-γ-lactamas catalizadas por oro que ha demostrado ser útil en la síntesis de los alcaloides heliotridina y *ent*-retronecina (Esquema I.48).[83]



Esquema I.48

- *Cicloisomerizaciones de β-alenaminas y derivados*

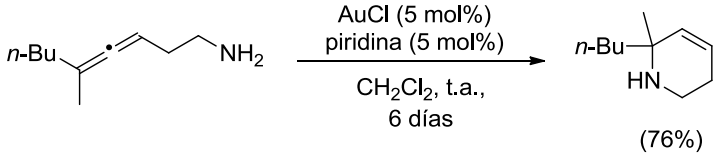
El grupo de Krause describió la cicloisomerización 6-*endo* de β-aminoalenos catalizada por Au(I) que conducía a la formación de tetrahidropiridinas con buenos rendimientos (Esquema I.49).[84]

---

82 N. Morita, N. Krause, *Eur. J. Org. Chem*. **2006**, 4634.

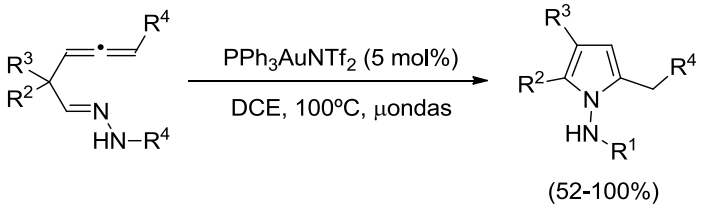
83 A. C. Breman, J. Dijkink, J. H. Van Maarseveen, S. S. Kinderman, H. Hiemstra, *J. Org. Chem*. **2009**, *74*, 6327.

84 B. Gockel, N. Krause, *Org. Lett*. **2006**, *8*, 4485.



Esquema I.49

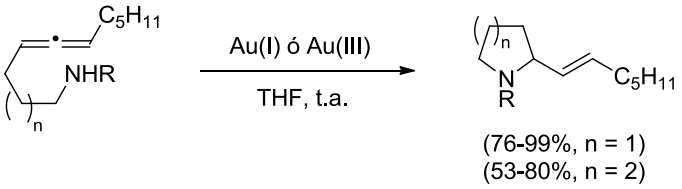
Por otro lado, se ha descrito la reacción de cicloisomerización de β-alenilhidrazonas que dio lugar a la síntesis de pirroles funcionalizados mediante migraciones 1,2 de arilo o alquilo intramoleculares y selectivas (Esquema I.50).[85]



Esquema I.50

- *Cicloisomerizaciones de γ-, δ- y ε-alenaminas*

La ciclación catalizada por oro de γ- y δ-aminoalenos permite la síntesis de 2-vinilpirrolidinas y 2-vinilpiperidinas de manera fácil y con altos rendimientos.[86] Por ejemplo, Yamamoto y col. llevaron a cabo la reacción de hidroaminación de alenos en presencia de catalizadores de oro, obteniéndose 2-vinilpirrolidinas y piperidinas con buenos rendimientos. La reacción se desarrolla en condiciones de reacción muy suaves, utilizando 15 mol% de catalizador y temperatura ambiente (Esquema I.51).[87]



Esquema I.51

Además, esta reacción permite la transferencia de quiralidad de los aminoalenos a los productos finales. Un ejemplo de esto puede encontrarse en la síntesis del alcaloide

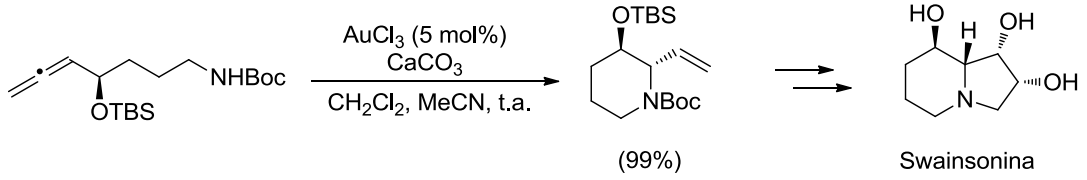
---

85 E. Benedetti, G. Lemière, L.-L. Chapellet, A. Penoni, G. Palmisano, M. Malacria, J.-P. Goddard, L. Fensterbank, *Org. Lett*. **2010**, *12*, 4396.

86 Véase referencia 60.

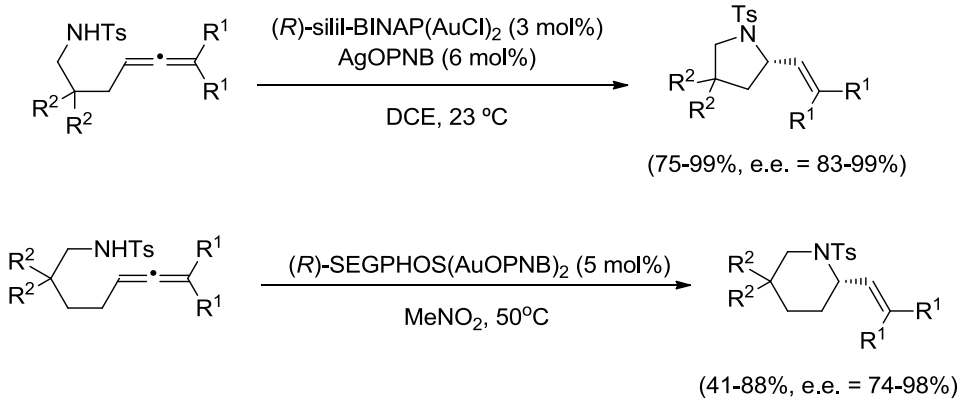
87 N. T. Patil, L. M. Lutete, N. Nishina, Y. Yamamoto, *Tetrahedron Lett*. **2006**, *47*, 4749.

swainsonina realizada por Bates y col., en la que el anillo de seis eslabones se forma por aminociclación de un δ-aminoaleno (Esquema I.52).[88]



Esquema I.52

Toste y col. diseñaron complejos quirales no racémicos de oro que utilizaron como catalizadores para llevar a cabo la hidroaminación intramolecular de alenos de forma enantioselectiva, obteniendo pirrolidinas y piperidinas vinilsustituídas enantioméricamente puras (Esquema I.53).[89]



Esquema I.53

Además de este estudio del grupo de Toste, se han desarrollado varias investigaciones sobre la versión asimétrica de esta reacción, así como sobre su mecanismo.[90]

Por otro lado, en el grupo de Broggini, han aplicado esta metodología a la síntesis de derivados de quinazolinona. Así, el tratamiento de alenamidas antranílicas con tricloruro de oro en acetonitrilo a reflujo permitió la síntesis de 2-vinilquinazolin-4-onas con rendimientos moderados (Esquema I.54).[91]

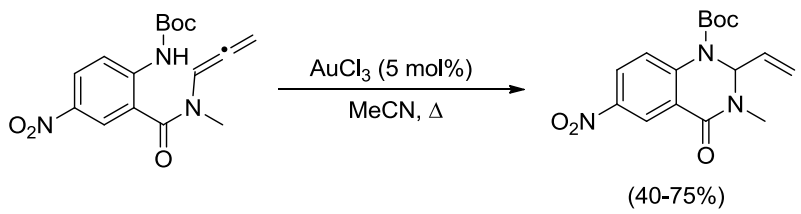
---

88 R. W. Bates, M. R. Dewey, *Org. Lett*. **2009**, *11*, 3706.

89 R. L. LaLonde, B. D. Sherry, E. J. Kang, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc*. **2007**, *129*, 2452.

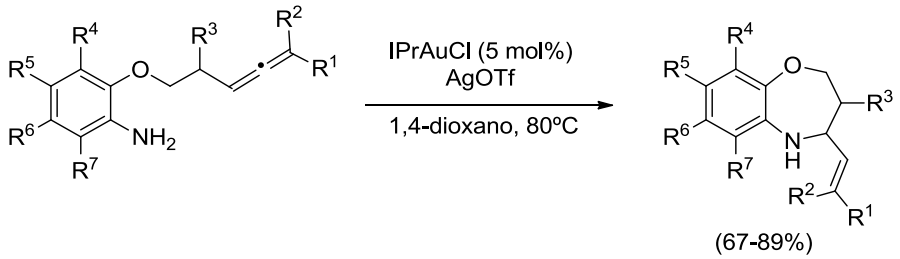
90 (a) J. H. Kim, S.-W. Park, S. R. Park, S. Lee, E. J. Kang, *Chem. Asian, J*. **2011**, *6*, 1982; (b) Z. Zhang, C. F. Bender, R. A. Widenhoefer, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14148; (c) Z. Zhang, C. F. Bender, R. A. Widenhoefer, *Org. Lett*. **2007**, *9*, 2887.

91 G. Broggini, E. Borsini, A. Fasana, G. Poli, F. Liron, *Eur. J. Org. Chem*. **2012**, 3617.



Esquema I.54

Finalmente, el grupo de Hashmi ha llevado a cabo una reacción de cicloisomerización de ε-aminoalenos catalizada por oro. La reacción tiene lugar a través de una hidroaminación 7-*exo-trig* por ataque del grupo amino al carbono interno de la agrupación alénica para formar 1,5-benzoxazepinas (Esquema I.55).[92]



Esquema I.55

- Reacciones catalizadas por La(III)

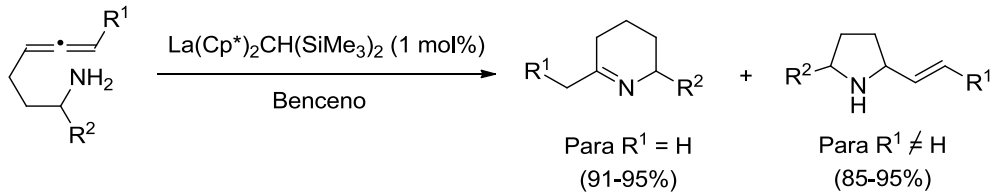
Existen pocos ejemplos en la literatura de reacciones de aminociclación de alenos catalizadas por lantano. En uno de ellos, Mark y col. describieron la reacción de γ- y δ-aminoalenos catalizada por organolantanos.[93] Esta reacción presenta una fuerte dependencia en la sustitución del aleno, ya que, en el caso de los γ-aminoalenos, cuando este se encuentra sin sustituir los productos mayoritarios son tetrahidropiridinas, mientras que cuando el aleno está sustituido los productos mayoritarios son vinil-pirrolinas (Esquema I.56). El mecanismo de esta reacción ha sido posteriormente estudiado por cálculos DFT.[94]

---

92 D. Pflästerer, P. Dolbundalchok, S. Rafique, M. Rudolph, F. Rominger, A. S. K. Hashmi, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 1383.

93 (a) V. M. Arredondo, S. Tian, F. E. McDonald, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc*. **1999**, *121*, 3633; (b) V. M. Arredondo, F. E. McDonald, T. J. Marks, *Organomettallics*, **1999**, *18*, 1949; (c) V. M. Arredondo, F. E. McDonald, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc*. **1998**, *120*, 4871.

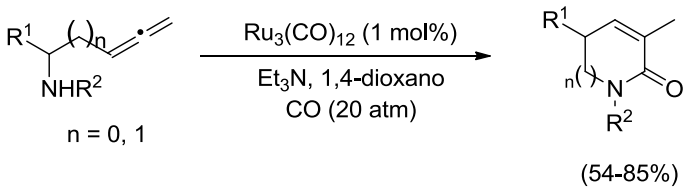
94 S. Tobisch, *Chem. Eur. J*. **2006**, *12*, 2520.



Esquema I.56

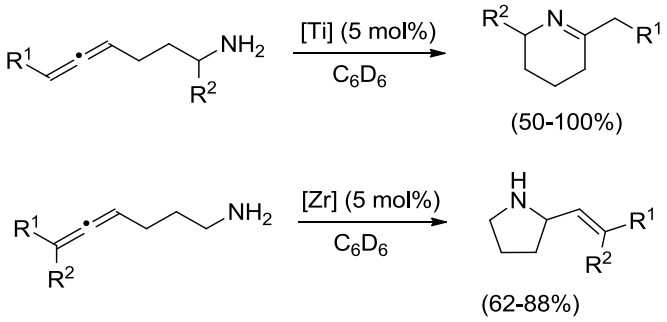
- Reacciones catalizadas por otros metales

Kang y col. han descrito la ciclación carbonilante de α- y β-sulfonamidas alénicas en presencia de un catalizador de rutenio para obtener γ- y δ-lactamas insaturadas.[95] (Esquema I.57).



Esquema I.57

Por otro lado, Bergman y col. han sintetizado complejos de tetraquis(amido)titanio y bis(sulfonamido)zirconio y han demostrado su utilidad en reacciones intramoleculares de hidroaminación de alenos. Su actividad catalítica se ve incrementada por la presencia de ligandos electrodadores.[96] La sustitución en el aleno y la utilización de un catalizador u otro provoca importantes cambios en la regioselectividad del proceso. En el Esquema I.58 se recogen algunos de los ejemplos más representativos de este estudio.

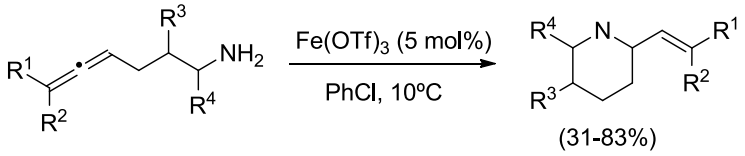


Esquema I.58

95 K.-K. Kang, K.-J. Kim, C.-M. Yu, J.-W. Hwang, Y.-K. Do, *Org. Lett*. **2001**, *3*, 2851.

96 L. Ackermann, R. G. Bergman, N. R. Loy, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11956.

Además, se ha descrito que la reacción de aminociclación de δ-aminoalenos puede llevarse a cabo con catalizadores de hierro (Esquema I.59).[97]

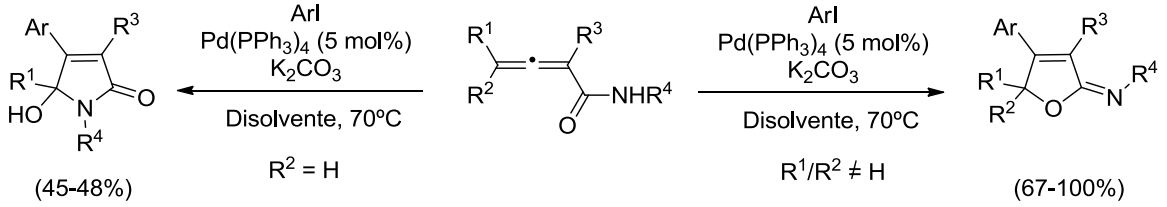


Esquema I.59

I.1.1.3.3. Reacciones de Ciclación de Alenilamidas, Alenil-carbamatos y derivados

Las alenilamidas y los alenil-carbamatos son moléculas muy utilizadas en Síntesis Orgánica.[98] En el apartado anterior se han citado algunos ejemplos en los que la reacción de heterociclación de este tipo de sustratos se produce por el nitrógeno, es decir, que en estos ejemplos estos compuestos se comportan como aminas protegidas. Sin embargo, existen en la literatura otros muchos casos en los que el comportamiento de estos compuestos difiere del de las aminas o alcoholes correspondientes.

El grupo de investigación de Ma llevó a cabo un estudio sobre la ciclación de 2,3-alenamidas catalizada por paladio en el que observaron que la ciclación de estas podía darse tanto por el nitrógeno como por el oxígeno del grupo carbonilo para dar γ-hidroxi-γ-lactamas o iminolactonas, respectivamente (Esquema I.60). Esta selectividad N/O pudo ser controlada en función de la sustitución en la posición externa de la agrupación alénica. Así, cuando esta posición se encontraba disustituida, se obtenían exclusivamente las iminolactonas con excelentes rendimientos.[99]



Esquema I.60

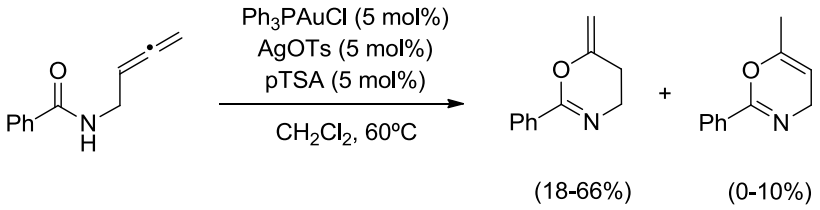
---

97 M. S. Jung, W. S. Kim, Y. H. Shin, H. J. Jin, Y. S. Kim, E. J. Kang, *Org. Lett*. **2012**, *14*, 6262.

98 Para una revisión sobre alenilamidas, véase: T. Lu, Z. Lu, Z.-X. Ma, Y. Zhang, R. P. Hsung, *Chem. Rev*. **2013**, *113*, 4862.

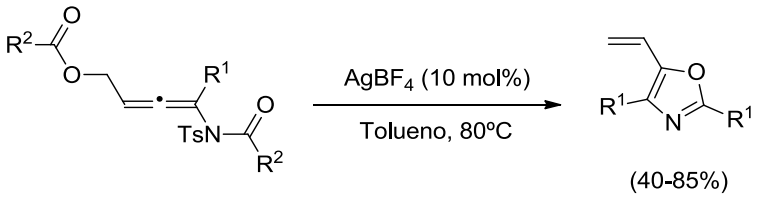
99 S. Ma, H. Xie, *J. Org. Chem*. **2002**, *67*, 6575.

Más recientemente, Hashmi y col. han realizado un estudio de la reactividad de alenamidas en presencia de un catalizador de oro.[100] La reacción, llevada a cabo en diclorometano a 60ºC, permitió la obtención de 1,3-oxazinas a través del ataque nucleófilo del oxígeno carbonílico al carbono central del grupo alénico (Esquema I.61). El producto de ciclación *6-endo-dig* se obtuvo de forma mayoritaria, junto con trazas, en algunos casos, del producto de ciclación *6-exo-dig*. Es destacable que, con anterioridad, el ataque al carbono central alénico sólo se había observado en la hidroaminación catalizada por titanio.[101]



Esquema I.61

El grupo de Wan ha desarrollado una síntesis de 5-vinil-oxazoles basada en la reacción catalizada por plata de *N*-sulfonil-alenilamidas, también por ataque nucleófilo del oxígeno carbonílico al carbono central alénico. (Esquema I.62).[102]



Esquema I.62

En cuanto al estudio de alenil-carbamatos, en nuestro grupo de investigación se ha explorado la ciclación intramolecular de estos compuestos, en este caso mediante una reacción de aminociclación/bromación de α-alenil-carbamatos β-lactámicos catalizada por un sistema bimetálico Pd-Cu. La reacción proporcionó las correspondientes oxazolidinonas β-lactámicas espirocíclicas como únicos productos, como resultado de una ciclación 5-*exo-trig* (Esquema I.63).[103]

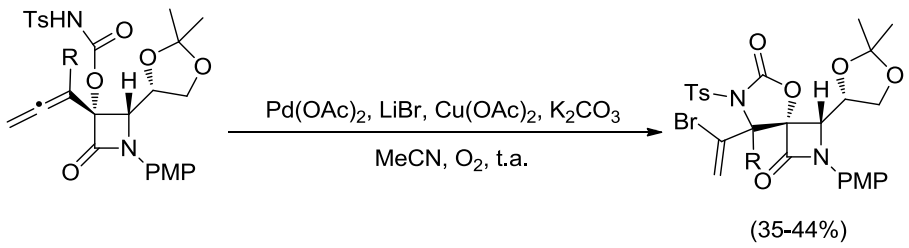
---

100 A. S. K. Hashmi, A. M. Schuster, S. Litters, F. Rominger, M. Pernpointner, *Chem. Eur. J*. **2011**, *17*, 5661.

101 Véase referencia 96.

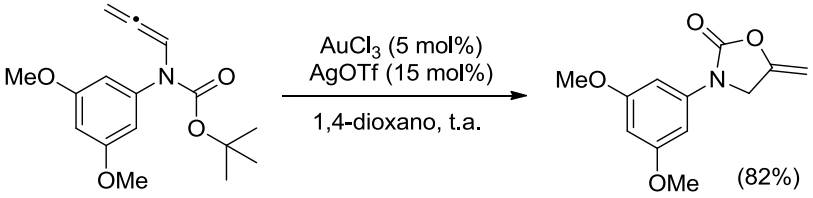
102 Y. Hu, R. Yi, F. Wu, B. Wan, *J. Org. Chem*. **2013**, *78*, 7714.

103 B. Alcaide, P. Almendros, T. Martínez del Campo, R. Rodríguez-Acebes, *Adv. Synth. Catal*. **2007**, *349*, 749.



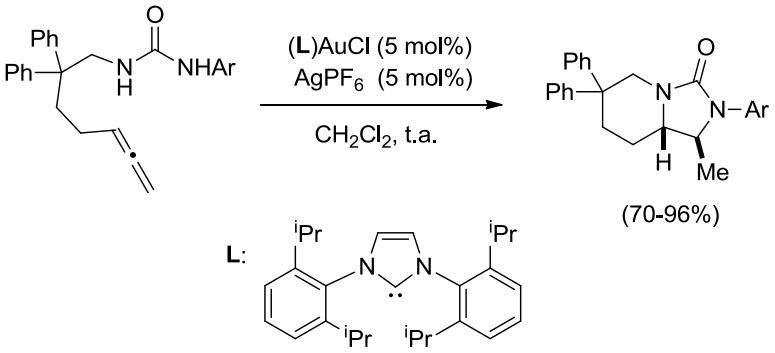
Esquema I.63

Taylor y col. han estudiado la ciclación de N-Boc-alenilanilina en presencia de cantidades catalíticas de un complejo de oro para formar de manera exclusiva 2-oxazolidinonas por ataque del oxígeno carbonílico al carbono central del aleno mediante una ciclación 5-*endo-dig* (Esquema I.64).[104]



Esquema I.64

Por otro lado, Windenhoefer y Li estudiaron la síntesis diastereoselectiva de biciclos de imidazolidin-2-ona por tratamiento de *N*-δ-alenil urea con una mezcla de un complejo carbeno *N*-heterocíclico de Au(I) y $AgPF_6$ (Esquema I.65).[105] En este caso se produce una doble ciclación, un primer ataque del nitrógeno interno de la urea al carbono interno del aleno, y una segunda ciclación del otro grupo NH sobre el carbono interno del doble enlace terminal resultante de la primera ciclación.



Esquema I.65

---

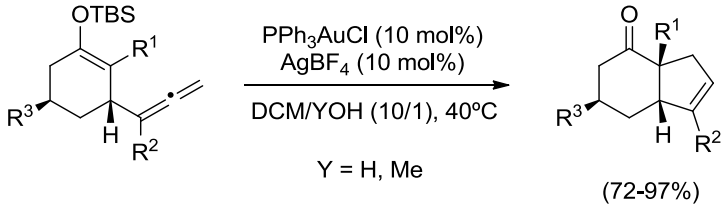
[104] F. C. De Sousa Fonseca, F. M. Araujo, T. J. Nagem, T. T. de Oliveira, C. R. D. Correia, J. G. Taylor, *Synth. Commun*. **2013**, *43*, 768.

[105] R. A. Widenhoefer, H. Li. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2671.

I.1.1.3.4. Reacciones de Carbociclación

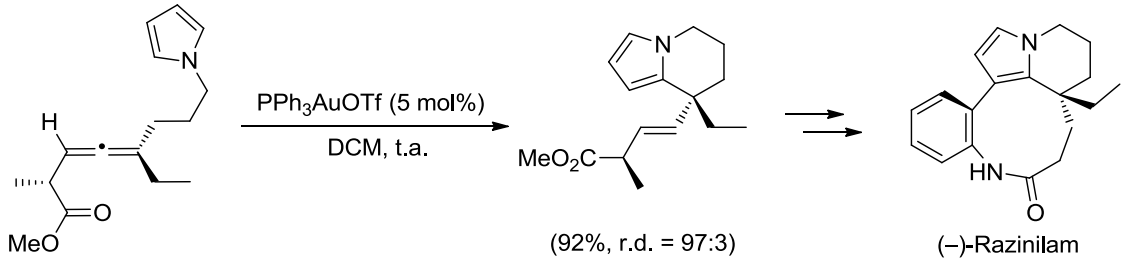
- Reacciones catalizadas por Au(I)

Las reacciones de adición de nucleófilos carbonados a alenos son procesos de gran interés, ya que permiten la formación de enlaces C–C y de sistemas cíclicos carbonados de una manera simple y eficaz.[106] La primera reacción de carbociclación catalizada por sales de oro fue descrita en el año 2006 por el grupo de Toste. Llevaron a cabo la reacción de carbociclación de sililenoléteres alénicos para formar derivados de hexahidroindenona mediante una ciclación 5-*endo-trig* por ataque del carbono enólico al carbono terminal alénico (Esquema I.66). En este tipo de ciclaciones se adicionan al medio de reacción agua o metanol que actúan como fuente externa de protones para la etapa de protodesauración.[107]



Esquema I.66

Dentro de las carbociclaciones, las reacciones más comunes son las de hidroarilación. Nelson y col. utilizaron este método para la síntesis de un producto natural, el (–)-razinilam. En esta síntesis el anillo de seis miembros de la estructura final se forma mediante una reacción de carbociclación por ataque del carbono en posición α de un anillo de pirrol al aleno (Esquema I.67). [108]



Esquema I.67

---

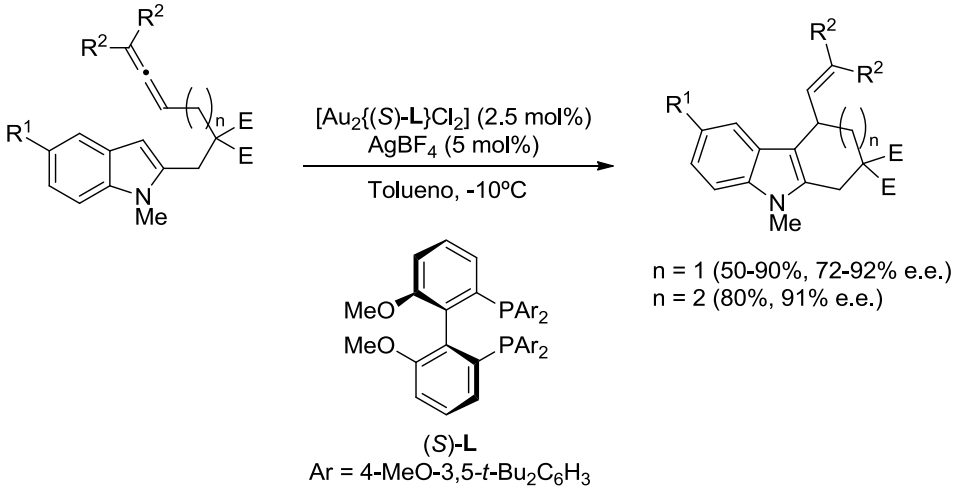
106 Para algunas revisiones, véanse: (a) N. Krause, C. Winter, *Chem. Rev*. **2011**, *111*, 1994; (b) C. Aubert, L. Fensterbank, P. García, M. Malacria, A. Simonneau, *Chem. Rev*. **2011**, *111*, 1954; (c) H. C. Shen, *Tetrahedron,* **2008**, *64*, 3885.

107 S. T. Staben, J. J. Kennedy-Smith, D. Huang, B. K. Corkey, R. L. LaLonde, F. D. Toste, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5991.

108 Z. Liu, A. S. Wasmuth, S. G. Nelson, *J. Am. Chem. Soc*. **2006**, *128*, 10352.

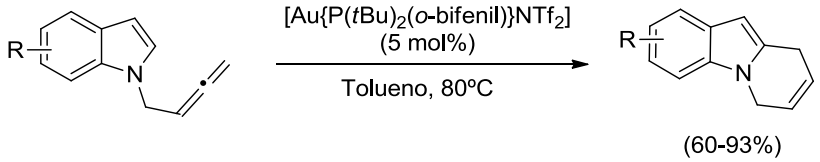
La tetrahidroindolizidina formada se obtiene con alto rendimiento y transferencia de quiralidad, así que puede asumirse que la coordinación del oro al oxígeno del grupo carbonilo presente en la molécula es clave para la alta diastereoselectividad.

El anillo de indol se ha utilizado extensamente como nucleófilo en este tipo de reacciones.[109] El grupo de Widenhoefer fue el primero en describir la formación de tetrahidrocarbazoles y heterociclos relacionados a partir de alenilindoles. Partiendo de alenos aquirales pudieron obtener los productos de reacción con altos excesos enantioméricos mediante el uso de catalizadores quirales de oro (Esquema I.68). Este método permitió la obtención de ciclos de seis y siete miembros.[110]



Esquema I.68

Barluenga y col. han descrito la reacción de carbociclación de *N*-alenil-índoles para dar derivados de pirido[1,2-*a*]-1*H*-indol vía una hidroarilación 6-*endo* (Esquema I.69).[111]



Esquema I.69

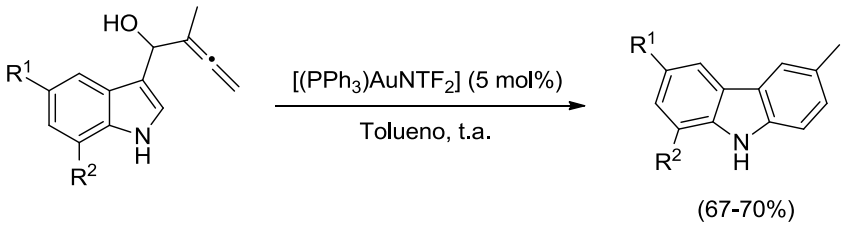
---

109 Para algunos ejemplos, véanse: (a) Véase referencia 60; (b) E. Álvarez, P. García-García, M. A. Fernández-Rodríguez, R. Sanz, *J. Org. Chem*. **2013**, *78*, 9758; (c) B. Chen, W. Fan, G. Chai, S. Ma, *Org. Lett*. **2012**, *14*, 3616.

110 C. Liu, R. A. Widenhoefer, *Org. Lett*. **2007**, *9*, 1935.

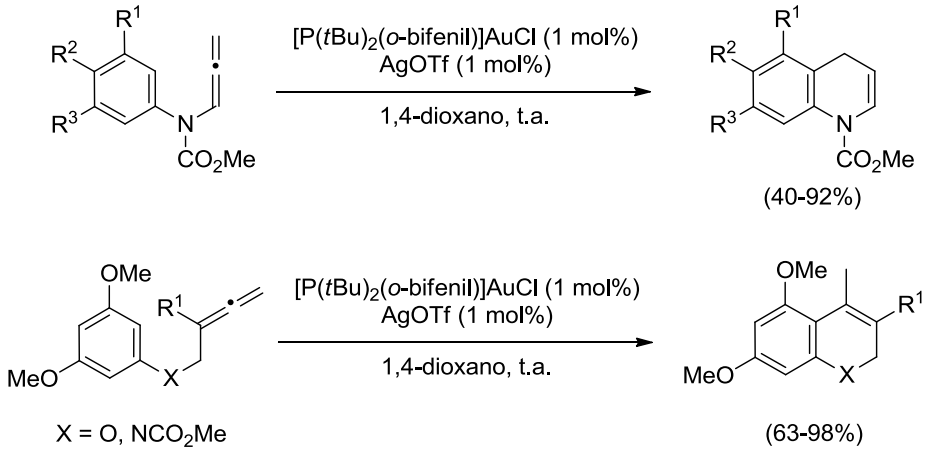
111 J. Barluenga, M. Piedrafita, A. Ballesteros, A. L. Suárez-Sobrino, J. M. González, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 11827.

En nuestro grupo de investigación, también se han estudiado este tipo de reacciones a partir de α-alenil-indoles en los que la agrupación alénica se encuentra unida a la posición β del indol. La catálisis con sales de oro permitió la síntesis de carbazoles con buen rendimiento por carbociclación y posterior deshidratación (Esquema I.70).[112]



Esquema I.70

Existen, además, varios ejemplos en los que el nucleófilo es un carbono de un anillo bencénico rico en electrones.[113] Fujii, Ohno y col. han desarrollado la reacción de alenil-anilinas o alenil-fenoles catalizada por oro que da lugar a la formación de dihidroquinolinas y cromenos (Esquema I.71). Dependiendo de la longitud de la cadena que separa el aleno del anillo aromático el ataque se produce en el carbono alénico terminal (ciclación *6-endo*) o central (ciclación *6-exo*), pero en ambos casos se forman los heterociclos de seis eslabones.[114]



Esquema I.71

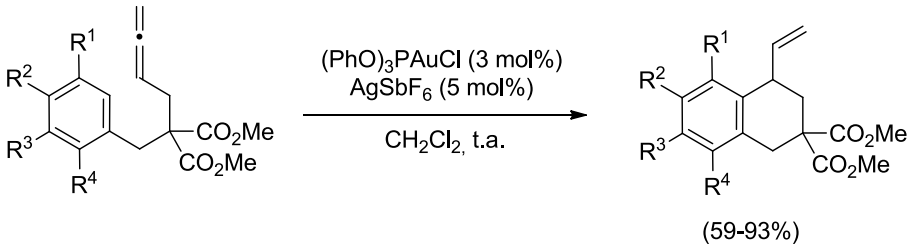
---

112 (a) B. Alcaide, P. Almendros, J. M. Alonso, I. Fernández, *J. Org. Chem*. **2013**, *78*, 6688; (b) B. Alcaide, P. Almendros, J. M. Alonso, S. Cembellín, I. Fernández, T. Martínez del Campo, M. R. Torres, *Chem. Commun*. **2013**, *49*, 7779.

113 Para algunos ejemplos, véanse: (a) Z.-X. Ma, S. He, W. Song, R. P. Hsung, *Org. Lett*. **2012**, *14*, 5736; (b) C. Park, P. H. Lee, *Org. Lett*. **2008**, *10*, 3359.

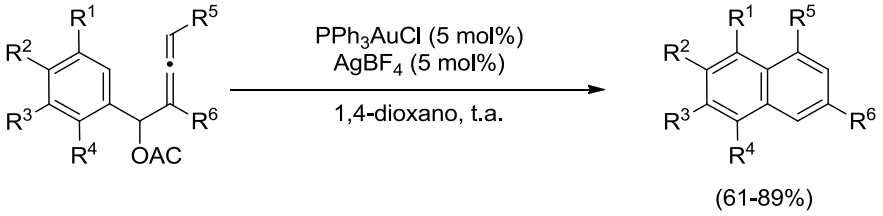
114 T. Watanabe, S. Oishi, N. Fujii, H. Ohno, *Org. Lett*. **2007**, *9*, 4821.

Este método fue aplicado por Gagné y col. a otras estructuras arilalénicas para dar benzociclos fusionados por una ciclación *6-exo-trig*. El catalizador utilizado en este caso fue una sal de trifenilfosfito-oro (Esquema I.72). Además, han llevado a cabo estudios sobre el mecanismo de esta reacción que sugieren la participación de especies de dioro.[115]



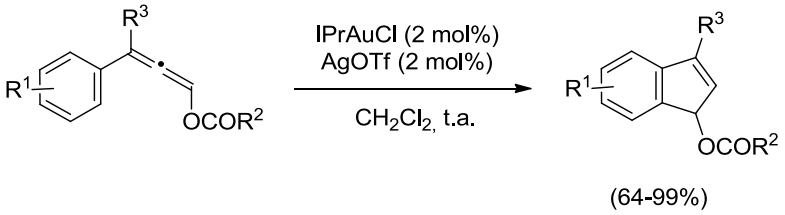
Esquema I.72

Dentro de las ciclaciones para la obtención de ciclos de 6 eslabones, Ma y col. han desarrollado una síntesis de naftalenos partiendo de acetatos-α-alénicos aromáticos (Esquema I.73).[116]



Esquema I.73

También se ha conseguido la síntesis de carbociclos de otros tamaños mediante este tipo de reacciones de carbociclación. Por ejemplo, el grupo de Woodward ha aplicado este tipo de ciclaciones para la obtención de indenos partiendo de alenil-ésteres mediante una ciclación *5-endo-trig* (Esquema I.74).[117]



Esquema I.74

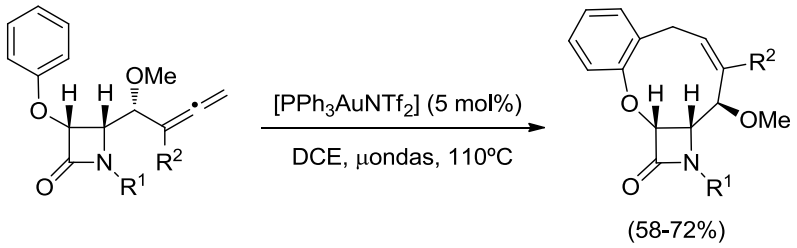
---

115 (a) D. Weber, M. A. Tarselli, M. R. Gagné, *Angew. Chem., Int. Ed*. **2009**, *48*, 5733; (b) D. Weber, M. R. Gagné, *Org. Lett*. **2009**, *11*, 4962; (c) M. A. Tarselli, M. R. Gagné, *J. Org. Chem*. **2008**, *73*, 2439.

116 W. Kong, C. Fu, S. Ma, *Eur. J. Org. Chem*. **2010**, 6545.

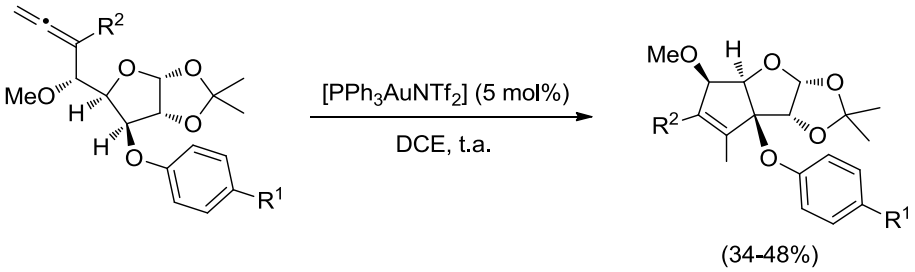
117 M. Asikainen, S. Woodward, *Tetrahedron,* **2012***, 68*, 5492.

En nuestro grupo de investigación, se han explorado estas reacciones sobre sustratos alenil-β-lactámicos con un grupo ariloxi en su estructura. Los productos obtenidos han sido β-lactamas fusionadas a oxaciclos de nueve miembros por ataque del fenilo al carbono terminal alénico (Esquema I.75).[118] La reacción en este caso se realizó a 110ºC en microondas.



Esquema I.75

Además, en ese mismo trabajo, se describió la carbociclación por ataque nucleófilo de sustratos no aromáticos. Al utilizar sustratos alénicos derivados de un azúcar, la ciclación se produjo sobre uno de los carbonos del tetrahidrofurano del azúcar en lugar de sobre el anillo aromático también presente en la estructura, lo que generó un ciclopenteno fusionado (Esquema I.76).



Esquema I.76

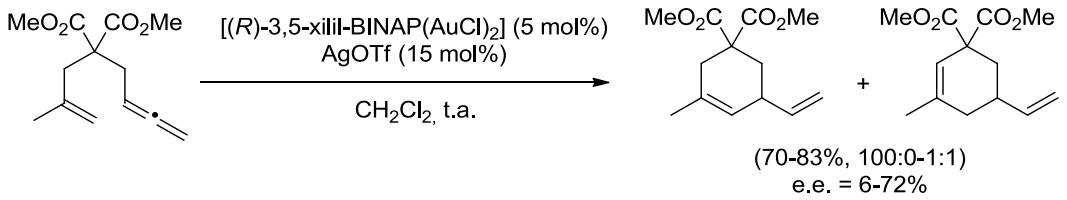
Otro tipo de nucleófilos comunes en las reacciones de carbociclación de alenos son los alquenos y los alquinos.[119] En este tipo de reacciones el catalizador metálico se coordina a uno de los enlaces π del sístema, haciendo que pierda parte de su densidad electrónica π, es decir, este enlace múltiple se vuelve más electrófilo y se favorece de este modo el ataque nucleófilo del otro sistema π en la molécula. En este sentido, el grupo de Gagné llevó a cabo

---

118 B. Alcaide, P. Almendros, S. Cembellín, T. Martínez del Campo, I. Fernández, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 1282.

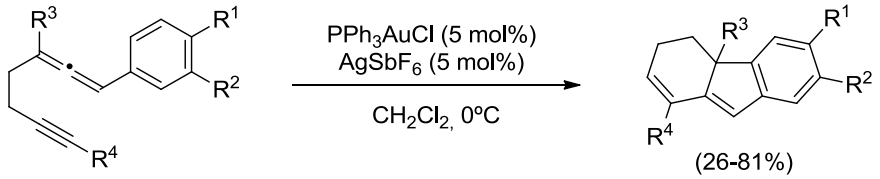
119 Para algunos ejemplos, veanse: (a) K. Kato, T. Kobayashi, T. Fujinami, S. Motodate, T. Kusakabe, T. Mochida, H. Akita, *Synlett*, **2008**, *7*, 1081; (b) C.-Y. Yang, G.-Y. Lin, H.-Y. Liao, S. Datta, R.-S. Liu, *J. Org. Chem*. **2008**, *73*, 4907; (c) P. H.-Y. Cheong, P. Morganelli, M. R. Luzung, K. N. Houk, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc*. **2008**, *130*, 4517.

la reacción de carbociclación catalizada por oro de enalenos para dar vinilciclohexenos (Esquema I.77). La reacción transcurrió por ataque del doble enlace olefínico al aleno activado, seguido de desprotonación y protodeauración.[120]



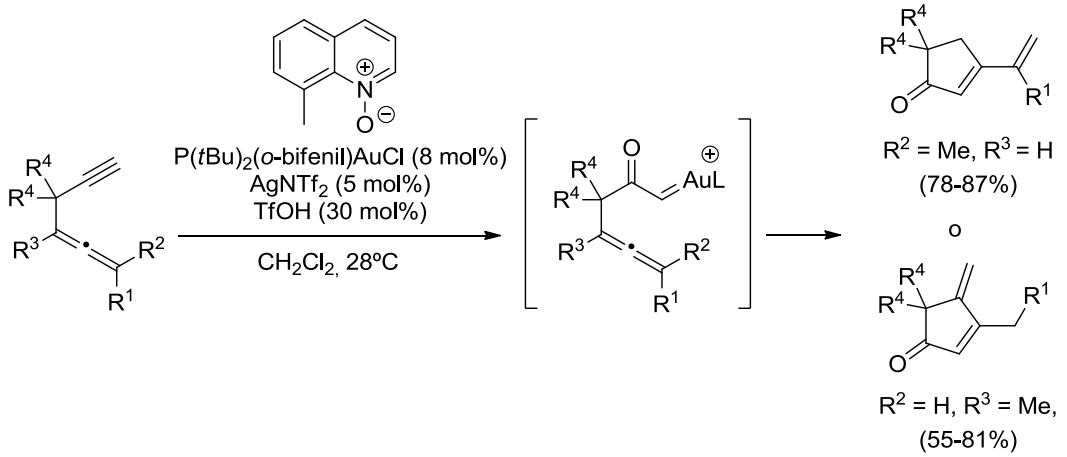
Esquema I.77

En cuanto a los alquinos, Liu y col. llevaron a cabo la reacción de 1,4-aleninos con sales de oro. De este modo se produjo una carbociclación 6-*endo-dig*, seguida de electrociclación y rearomatización que permitió obtener productos tricíclicos (Esquema I.78).[121]



Esquema I.78

Recientemente, Liu y col han descrito la reacción de ciclación oxidante catalizada por oro de aleninos con óxido de 8-metilquinolina (Esquema I.79).[122]



Esquema I.79

---

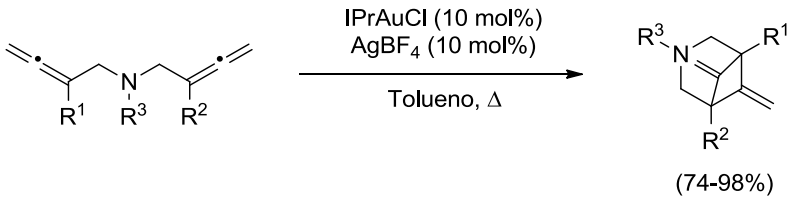
120 M. A. Tarselli, A. R. Chianese, S. J. Lee, M. R. Gagné, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6670.

121 G.-Y. Lin, C.-Y. Yang, R.-S. Liu, *J. Org. Chem*. **2007**, *72*, 6753.

122 R. K. Kawade, R.-S. Liu, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4094.

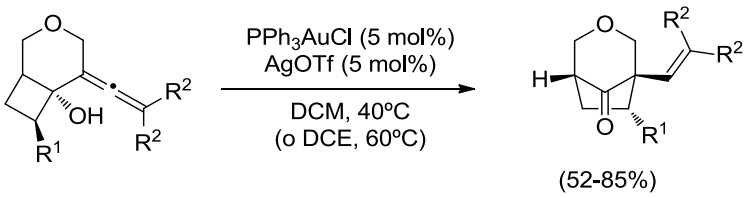
Los productos obtenidos varían en función de la sustitución en la agrupación alénica La reacción transcurre a través de la formación inicial de especies carbenoides de α-oxo-oro que son atacadas por el aleno.

También pueden darse este tipo de reacciones sobre sistemas bisalénicos. Chung, Kang y col. exploraron la reacción de 1,5-bisalenos con catalizadores de Au(I) y obtuvieron 6,7-dimetilen-3-azabiciclo[3.1.1]heptanos (Esquema I.80). Debido a la novedad de los productos obtenidos exploraron el mecanismo de la reacción mediante cálculos DFT. Estos cálculos sugieren un mecanismo por pasos, en el que el primero de ellos es una carbociclación *6-exo-dig* por ataque del carbono interno de uno de los alenos al carbono central del otro.[123]



Esquema I.80

Por último, mencionar que existe una gran variedad de nucleófilos carbonados que son susceptibles de dar esta reacción.[124] Un ejemplo interesante es la reacción desarrollada por el grupo de Shi, en la que los sustratos de partida fueron alenilciclobutanos y la reacción tuvo lugar a través de una transposición de Wagner–Merwein en la que uno de los carbonos del ciclobutano se desplaza sobre el carbono interno del aleno originando productos bicíclicos (Esquema I.81).[125]



Esquema I.81

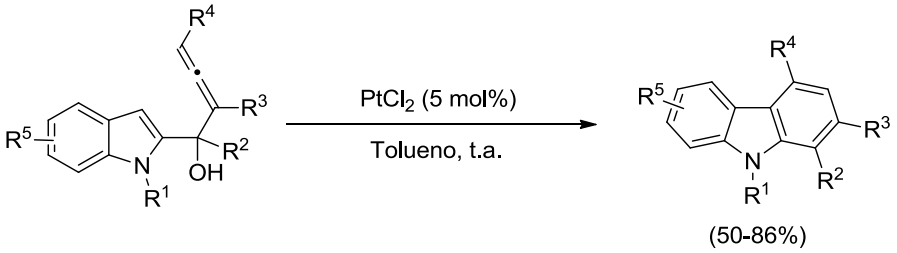
[123] S. M. Kim, J. H. Park, Y. K. Kang, Y. K. Chung, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4532.

[124] Para algunos ejemplos, véanse: (a) T.-M. Teng, M.-S. Lin, D. Vasu, S. Bhunia, T.-A. Liu, R.-S. Liu, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 4744; (b) X. Jiang, X. Ma, Z. Zheng, S. Ma, *Chem. Eur. J*. **2008**, *14*, 8572.

[125] L.-F. Yao, Y. Wei, M. Shi, *J. Org. Chem*. **2009**, *74*, 9466

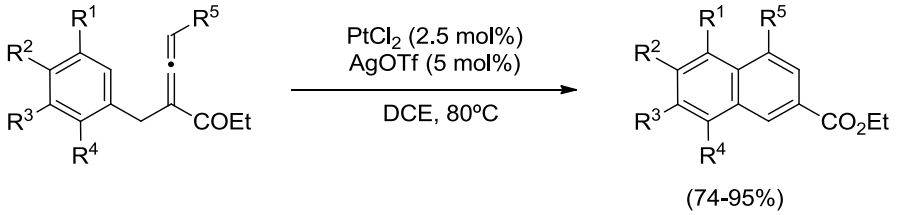
- Reacciones catalizadas por Pt(II)

El uso de platino en las reacciones de carbociclación de alenos ha sido muy estudiado en los últimos años. En cuanto a los nucleófilos aromáticos, Ma y col. han desarrollado una síntesis de carbazoles partiendo de alenil-indoles catalizada por una sal de platino (Esquema I.82).[126]



Esquema I.82

Lee y col. han explorado otro ejemplo de adición de nucleófilos aromáricos, en este caso un anillo bencénico, en bencil-alenoatos para dar dihidronaftalenos funcionalizados (Esquema I.83). La reacción esta catalizada por platino en presencia de una sal de plata.[127]



Esquema I.83

Pero sobre todo, este tipo de reacciones catalizadas por platino se han estudiado en enalenos y aleninos. Los primeros en estudiar el comportamiento de aleninos con $PtCl_2$ fueron Malacria y col. que lograron obtener biciclos ciclopenteno/ciclohexeno a partir de 1,5-aleninos (Esquema I.84).[128] Posteriormente, se estudió más en detalle el mecanismo de esta reacción y se extendió a otras sales de platino.[129]

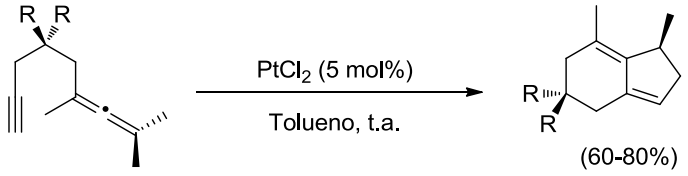
---

126 W. Kong, C. Fu, S. Ma, *Chem. Commun*. **2009**, 4572.

127 J. Mo, P. H. Lee, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2570.

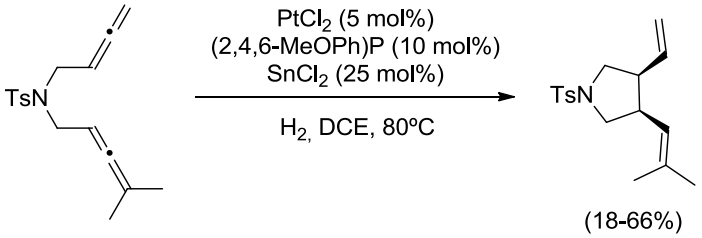
128 N. Cadran, K. Cariou, G. Hervé, C. Aubert, L. Fensterbank, M. Malacria, J. Marco-Contelles, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3408.

129 (a) G. Lemière, V. Gandon, N. Agenet, J.-P. Goddard, A. de Kozak, C. Aubert, L. Fensterbank, M. Malacria, *Angew. Chem. Int. Ed*. **2006**, *45*, 7596; (b) E. Soriano, J. Marco-Contelles, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 521.



Esquema I.84

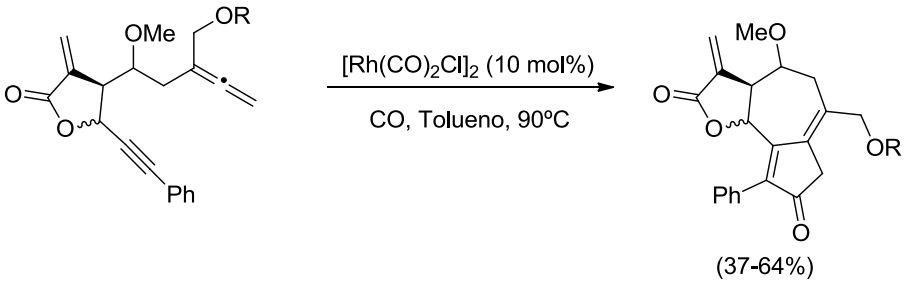
Este tipo de reacciones también se han investigado en bisalenos. En concreto, en el grupo de Jang han descrito la reacción de carbociclación de 1,5-bisalenos catalizadas por platino en condiciones de hidrogenación (Esquema I.85).[130]



Esquema I.85

- Reacciones catalizadas por otros metales

Entre los metales capaces de catalizar las reacciones de carbociclación uno de los más comunes es el Rh(I). Un ejemplo reciente ha sido descrito por Harkey, Brummond y col., que han llevado a cabo reacciones de ciclocarbonilación de aleninos (Pauson-Khand) catalizadas por rodio para la síntesis de 6,12-guaianolidas bioactivas (Esquema I.86).[131]



Esquema I.86

130 Y. N. Lim, H.-T. Kim, H.-S. Yoon, H.-Y. Jang, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2011**, *32*, 3117.

131 B. Wen, J. K. Hexum, J. C. Widen, D. A. Hasrki, K. M. Brummond, *Org. Lett*. **2013**, *15*, 2644.

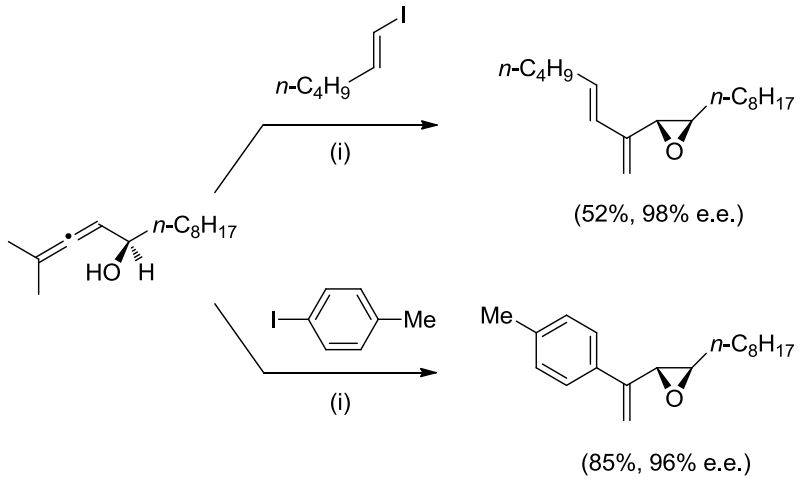
I.1.1.3.5. Reacciones de Cicloisomerización/Acoplamiento Catalizadas por Paladio

Las reacciones de alenos catalizadas por paladio han probado ser muy útiles en Química Orgánica para la formación de enlaces carbono–carbono y carbono–heteroátomo, ya que suelen presentar alta quimio- y estereoselectividad. Además, este tipo de ciclaciones con acoplamiento adicional permiten introducir interesantes funcionalidades en la molécula final y en un solo paso de reacción.[132]

- Cicloisomerización/arilación, vinilación- o alilación

- *Cicloisomerización/acoplamiento de alenoles*

La reacción de haluros orgánicos con α-alenoles fue estudiada por primera vez por Tsuji y col. Sorprendentemente, se observó la formación de vinil-epóxidos con diferente sustitución en función del haluro orgánico utilizado (Esquema I.87). La reacción transcurrió a través de una β-eliminación de hidruro y los productos se obtuvieron con buenos excesos enantioméricos.[133]



(i) $Pd(PPh_3)_4$ (5 mol%), K_2CO_3, Ag_2CO_3, CH_3CN, Δ

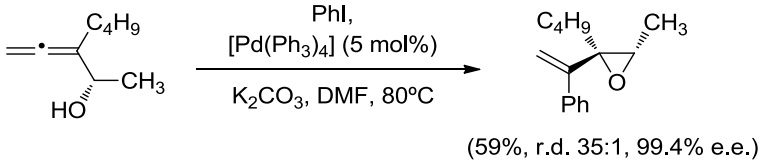
Esquema I.87

---

132 Para algunas revisiones, véanse: (a) T. Lechel, F. Pfrengle, H.-U. Reissig, R. Zimmer, *ChemCatChem*. **2013**, *5*, 2100; (b) K. C. Majumdar, S. Samanta, B. Sinha, *Synthesis,* **2012**, *44,* 817; (c) J. Muzart, *J. Mol. Catal. A: Chem*. **2010**, *319*, 1; (d) S. Ma, *Top. Organomet. Chem*. **2005**, 14, 183; (e) J. Tsuji, T. Mandai, en *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, A. de Meijere Ed., Wiley-VHC Verlag, **2004**, cap. 10, pp. 585-618; (f) G. Balme, E. Bossharth, N. Monteiro, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4101; (g) J. A. Marshall, *Chem. Rev*. **2000**, *100*, 3163; (h) R. Zimmer, C. U. Dinesh, E. Nandanan, F. A. Khan, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3071.

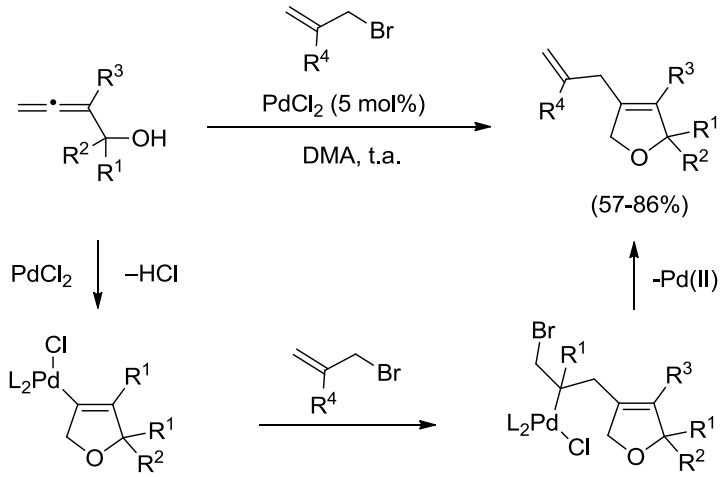
133 I. Shimizu, T. Sugiura, J. Tsuji, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 537.

Posteriormente, Ma y col. encontraron que en estas reacciones de α-alenoles con haluros orgánicos catalizada por Pd(0) no era necesario usar sales de plata, y que la reacción transcurría con mejor rendimiento y estereoselectividad, dando exclusivamente el *trans*-epóxido vinílico utilizando DMF como disolvente.[134] En estas condiciones se pueden obtener de forma estereoselectiva *trans*-epóxidos vinílicos a partir de α-alenoles ópticamente activos. La configuración del centro estereogénico adyacente al carbono sp^2 está controlada por el impedimento estérico del centro estereogénico del α-alenol. Además, es interesante comentar que incluso aumentando el impedimento estérico, por introducción de un grupo R^2 más voluminoso, la reacción continuó proporcionando exclusivamente los ciclos de tres eslabones (Esquema I.88).[135]



Esquema I.88

Con el fin de poder obtener 2,5-dihidrofuranos a partir de α-alenoles, Ma y col. diseñaron una reacción catalizada por Pd(II) (Esquema I.89).



Esquema I.89

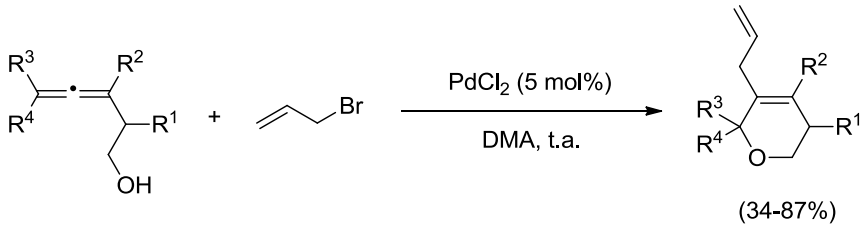
En este proceso, tras las etapas de ciclación y acoplamiento con un bromuro de alilo, una reacción de dehalopaladación regeneraba las especies catalíticas de Pd(II) y permitía la

134 S. Ma, S. Zhao, *J. Am. Chem. Soc*. **1999**, *121*, 7943.

135 D. Xu, Y. Xu, L. Li, S. Ma, *Chem. Eur. J*. **2002**, *8*, 5012.

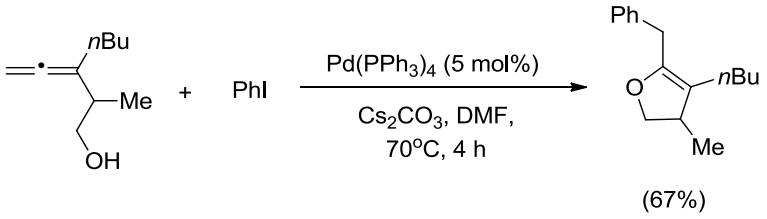
obtención de los 2,5-dihidrofuranos. Esta reacción es eficiente tanto para alcoholes primarios, como para secundarios y terciarios.[136]

Posteriormente, Ma y col. extendieron esta metodología a la síntesis de dihidropiranos a través de un acoplamiento catalizado por Pd(II) de β-alenoles con haluros alílicos (Esquema I.90).[137]



Esquema I.90

Este mismo grupo desarrolló, asimismo, la reacción catalizada por Pd(0) de β-alenoles con yodobenceno, que transcurrió a través de una secuencia de oxipaladación/eliminación reductora proporcionando eficazmente 2,3-dihidrofuranos (Esquema I.91).[138]



Esquema I.91

Walkup y col. fueron los primeros en describir estas ciclaciones en γ-alenoles (Esquema I.87). Estos autores descubrieron que cuando los γ-hidroxialenos se trataban con haluros de arilo o alquenilo en presencia de $Pd(Ph_3P)_4$ y una base, tenía lugar el proceso de ciclación/acoplamiento dando lugar a los correspondientes vinil-tetrahidrofuranos. En todas estas reacciones, observaron que la estereoselectividad a favor del *trans*-tetrahidrofurano era muy pobre. Además, cuando la reacción se llevó a cabo con el grupo hidroxilo protegido como trimetilsililéter, con el fin de mejorar la estereoselectividad de la reacción, ésta no tuvo lugar.[139]

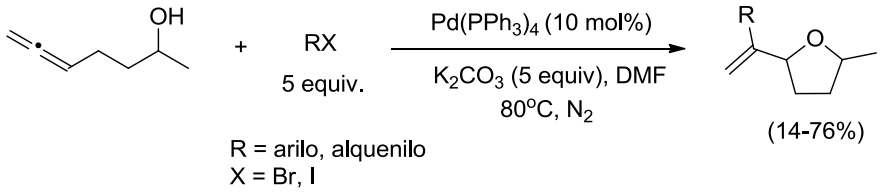
---

136 S. Ma, W. Gao, *Tetrahedron Lett*. **2000**, *41*, 8933.

137 S. Ma, W. Gao, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6104.

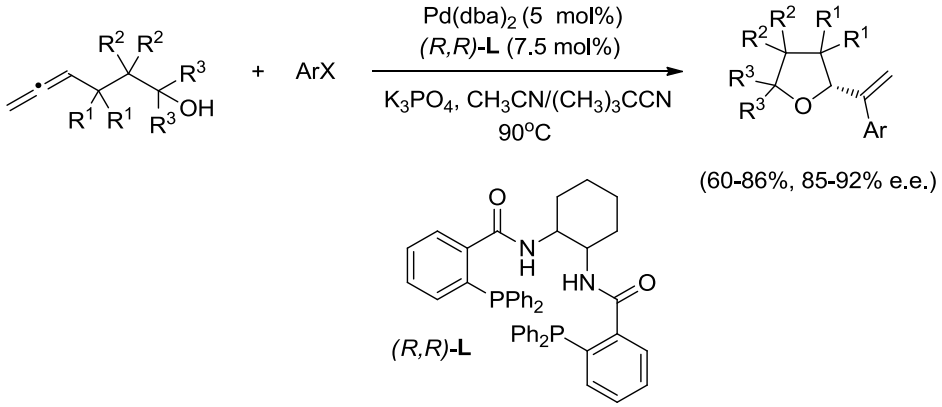
138 S. Ma, W. Gao, *Synlett*. **2002**, 65.

139 R. D. Walkup, L. Guan, D. Mosher, S. W. Kim, Y. S. Kim, *Synlett*. **1993**, 88.



Esquema I.92

Recientemente, Ma y col. han conseguido realizar esta reacción en su versión asimétrica con yoduros de arilo utilizando un catalizador de Pd(0) y un ligando quiral de bifosfina (Esquema I.93).[140]



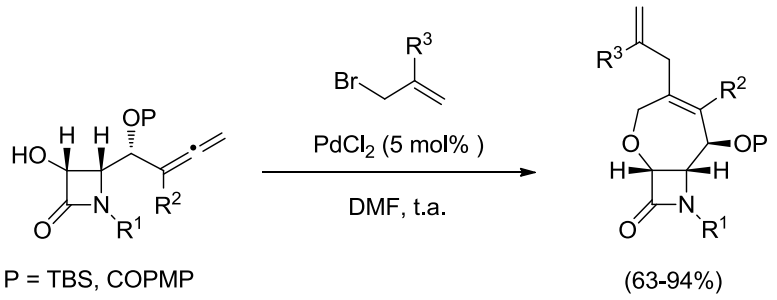
Esquema I.93

Nuestro grupo de investigación ha estudiado un acoplamiento regiocontrolado de γ-alenoles y bromuros de alilo catalizado por Pd(II), para la formación de tetrahidrooxepinas fusionadas a un núcleo β-lactámico (Esquema I.94).[141] Dada la estabilidad de los grupos protectores benzoato y *terc*-butildimetilsililo en las condiciones de catálisis de paladio, el siguiente objetivo fue probar si con la sustitución por el grupo metoximetilo se obtenía algún beneficio en la ciclación. Sorprendentemente, en las mismas condiciones de acoplamiento, la reacción con los γ-alenoles fenil sustituídos proporcionó los correspondientes dihidrofuranos, como consecuencia de la heterociclación/acoplamiento de los α-alenoles resultantes de la desprotección del grupo MOM. La reacción de los γ-alenoles metil-sustituídos proporcionó una mezcla de las tetrahidrooxepinas esperadas junto con los correspondientes compuestos con el grupo hidroxilo desprotegido (Esquema I.95).

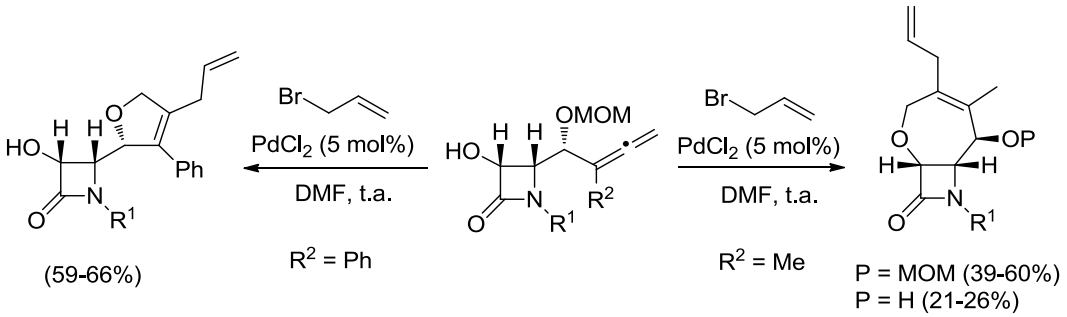
---

140 X. Xie, S. Ma, *Chem. Commun*. **2013**, *49*, 5693.

141 Véase referencia 72.

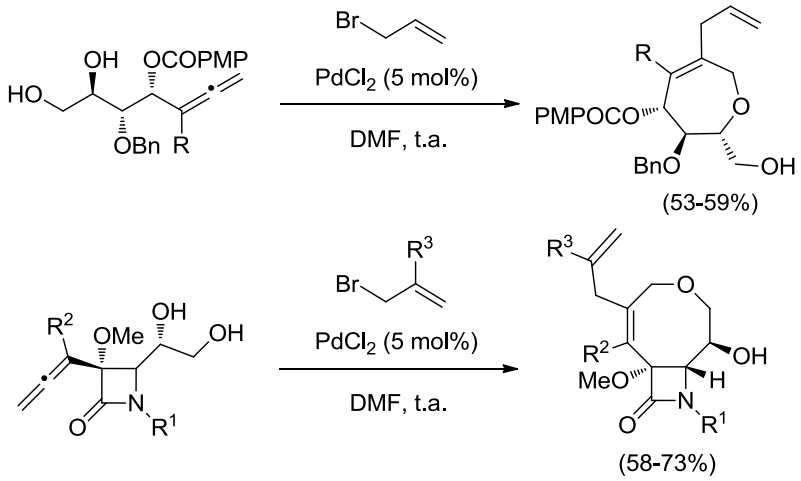


Esquema I.94



Esquema I.95

También en nuestro grupo de investigación se han llevado a cabo estudios sobre la ciclación con paladio de alenildioles. En concreto, utilizando γ,δ-alenil-dioles la reacción condujo a tetrahidrooxepinas en el caso de sustratos alifáticos o a oxocinas en el caso de sustratos β-lactámicos (Esquema I.96).[142]

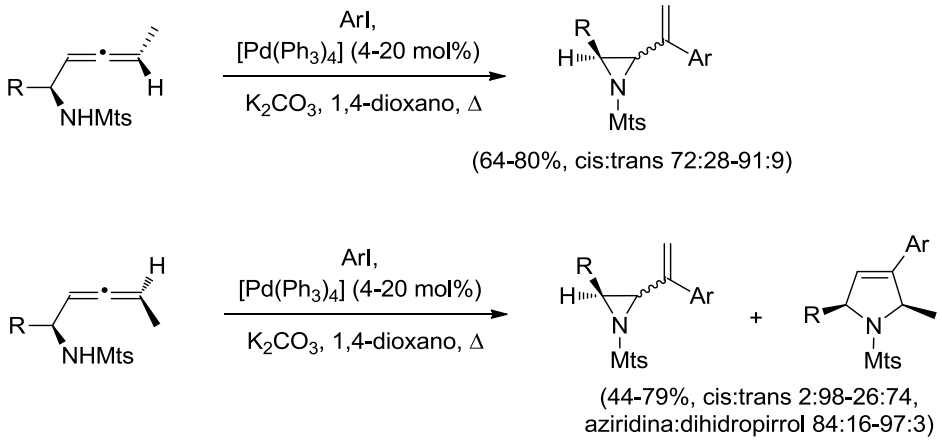


Esquema I.96

142 (a) Véase referencia 59; (b) B. Alcaide, P. Almendros, R. Carrascosa, T. Martínez del Campo, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 2496.

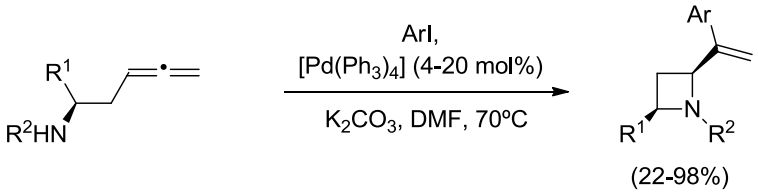
- *Cicloisomerización/acoplamiento de alenilaminas*

El grupo de Ibuka y Ohno fue de los primeros en estudiar este tipo de reacciones. Llevaron a cabo la reacción de α-aminoalenos con yoduros de arilo catalizada por paladio que condujo a la formación de aziridinas con buenos rendimientos y altas diastereoselectividades (Esquema I.97). Curiosamente, la configuración del aleno demostró ser importante para la reacción, ya que con uno de los isómeros se obtenía únicamente la aziridina mientras que con el otro se obtenía como subproducto, el 2,5-dihidropirrol. La importancia del disolvente también se puso de manifiesto, pues al cambiar el 1,4-dioxano por DMF los 2,5-dihidropirroles fueron los únicos productos.[143]



Esquema I.97

Por otro lado, el tratamiento de los β-aminoalenos en estas mismas condiciones de reacción y con DMF como disolvente dio como únicos productos los derivados de azetidina exclusivamente en configuración *cis* (Esquema I.98).[144]

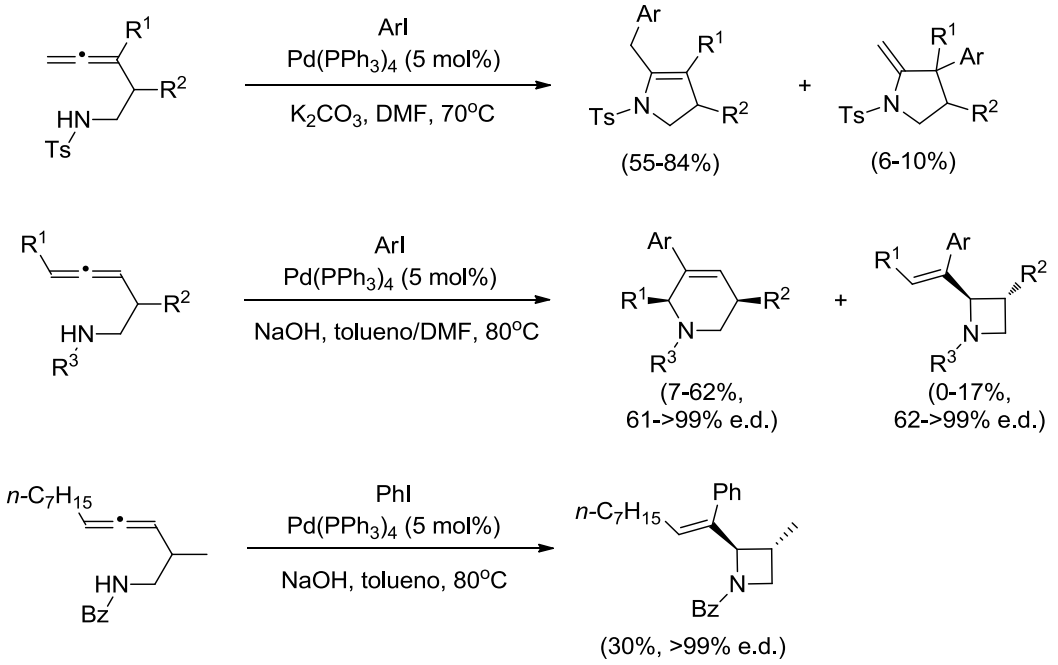


Esquema I.98

143 (a) H. Ohno, M. Anzai, A. Toda, S. Ohishi, N. Fujii, T. Tanaka, Y. Takemoto, T. Ibuka, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4904; (b) H. Ohno, A. Toda, Y. Miwa, T. Taga, R. Osawa, Y. Yamaoka, N. Fujii, T. Ibuka, *J. Org. Chem*. **1999**, *64*, 2992.

144 (a) Véase referencia 143a; (b) M. Anzai, A. Toda, H. Ohno, Y. Takemoto, N. Fujii, T. Ibuka, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7393.

Esta reacción ha sido estudiada más en detalle por Ma y col. Estos autores describieron un proceso de ciclación/acoplamiento de β-aminoalenos con haluros de arilo catalizada por Pd(0) que conducía a la formación de diferentes heterociclos nitrogenados, en la que tanto el sustituyente del aleno como el del nitrógeno jugaban un papel decisivo en el transcurso de la reacción de aminación intramolecular.[145] La introducción de un sustituyente en el carbono interno del aleno daba lugar a la formación del anillo de 5 miembros, pero se obtenían dos isómeros. El producto mayoritario era el que poseía un doble enlace endocíclico y este se convertía en producto único al aumentar el tamaño del sustituyente R^1. Por otro lado, observaron que en ausencia de sustituyente en esa posición se obtenía la mezcla de heterociclos de cuatro y seis eslabones, siendo mayoritaria la tetrahidropiridina (Esquema I.99). Además, la naturaleza del grupo protector podía cambiar también el curso de la reacción, ya que cuando éste era un benzoilo se obtenía como único producto la azetidina.



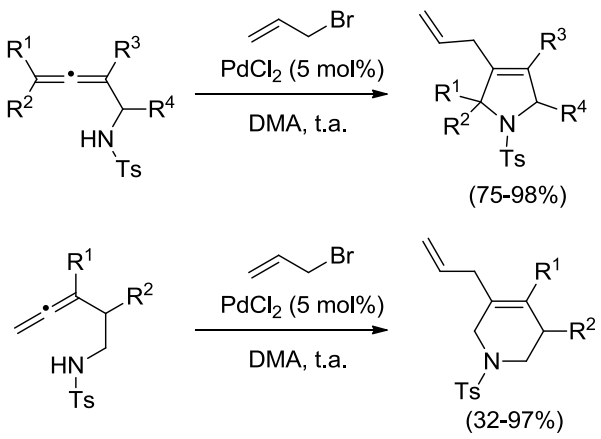
Esquema I.99

Asimismo, Ma y col. han preparado 2,5-dihidropirroles y 1,2,3,6-tetrahidropiridinas a través de un proceso de ciclación/acoplamiento de α- o β-aminoalenos con haluros de alilo catalizado por $PdCl_2$ (Esquema I.100).[146]

---

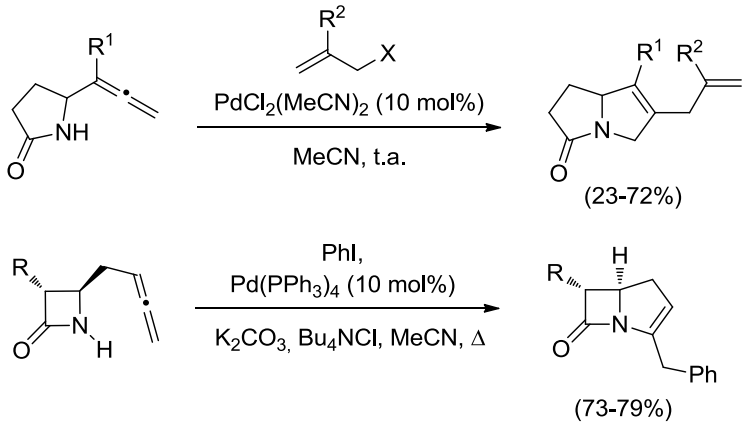
145 (a) S. Ma, F. Yu, J. Li, W. Gao, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 247; (b) S. Ma, W. Gao, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2989.

146 S. Ma, F. Yu, W. Gao, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5943.



Esquema I.100

Este tipo de reacciones se han llevado a cabo también sobre alenilamidas, en concreto sobre alenil-lactamas. Así, el grupo de Hiemstra desarrolló una reacción de aminociclación/acoplamiento cruzado con bromuros de alilo que permitió la obtención de compuestos bicíclicos (Esquema I.101).[147]



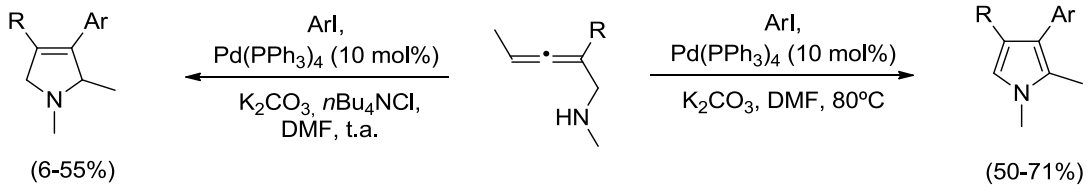
Esquema I.101

Esta metodología permitió a Dieter y col. el acceso a pirroles polisustituídos por ciclación catalizada por paladio de diferentes aminoalenos (Esquema I.102).[148] La reacción a temperatura ambiente generaba pirrolinas, mientras que al aumentar la temperatura a 80ºC se obtenían únicamente los pirroles, probablemente por una deshidrogenación de las correspondientes pirrolinas promovida por el paladio.

---

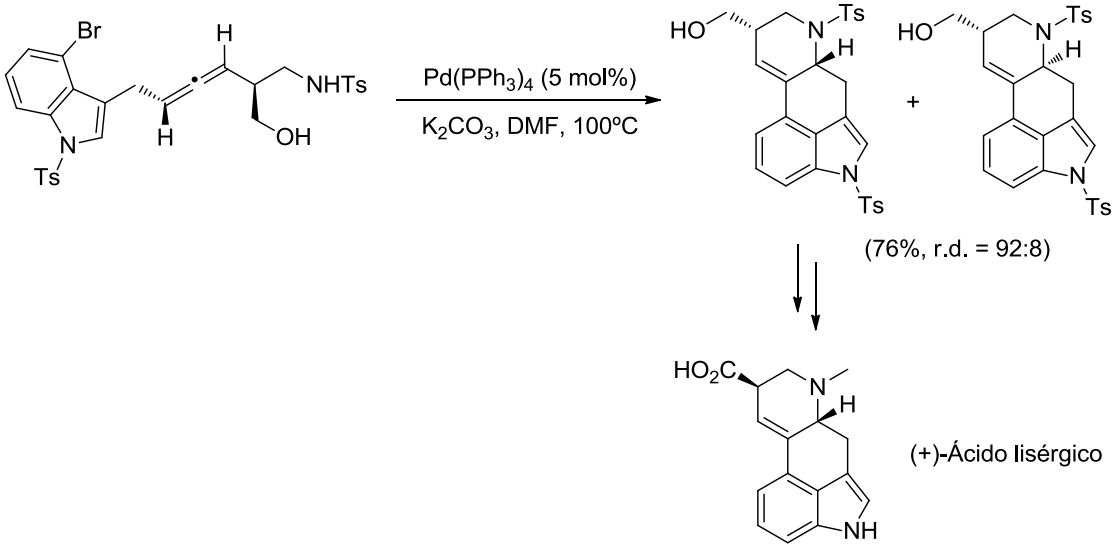
147 (a) W. F. J. Karstens, D. Klomp, F. P. J. T. Rutjes, H. Hiemstra, *Tetrahedron,* **2001**, *57*, 5123; (b) W. F. J. Karstens, F. P. J. T. Rutjes, H. Hiemstra, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6275.

148 R. Dieter, H. Yu, H. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3855.



Esquema I.102

Ohno, Fujii y col. han aplicado esta metodología en una de las etapas claves de la síntesis total del (+)-ácido lisérgico. La particularidad en este caso es que el haluro de arilo que se acopla tras la aminociclación se encuentra en la misma molécula, así que el acoplamiento es intramolecular y permite la formación de dos sistemas policíclicos en una sola etapa de reacción (Esquema I.103).[149]



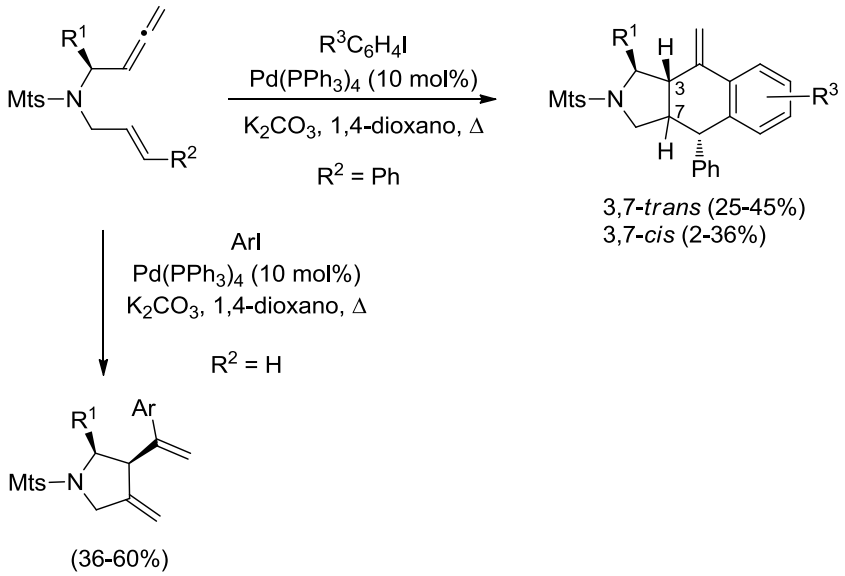
Esquema I.103

- *Carbociclación/acoplamiento*

Un ejemplo de este tipo de reacción en un enalenol fue descrita por Tanaka, Ohno y col. Durante el proceso se producía una carbociclación, seguida de acoplamiento con un haluro de arilo. Sin embargo, cuando se introducía un sustituyente en el doble enlace, al estar impedida la β-eliminación de hidruro, la reacción proseguía con una segunda

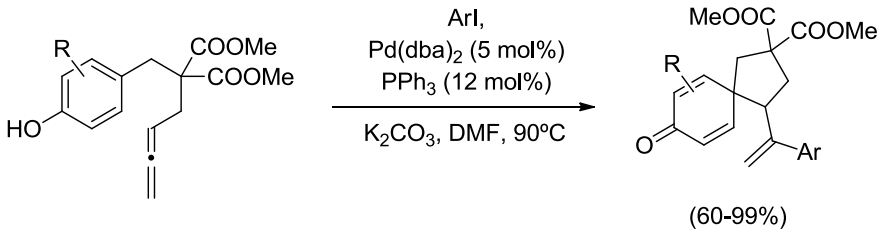
149 S. Inuki, A. Iwata, S. Oishi, N. Fujii, H. Ohno, *J. Org. Chem*. **2011**, *76*, 2072.

carbociclación con el grupo aromático recién incorporado a la molécula. De esta forma pudieron obtener estructuras tricíclicas (Esquema I.104).[150]



Esquema I.104

En cuanto a la carbociclación/acoplamiento de sistemas aromáticos catalizada por paladio, recientemente el grupo de Hamada ha descubierto un método para la síntesis de espirociclohexadienonas partiendo de alenilfenoles (Esquema I.105).[151]



Esquema I.105

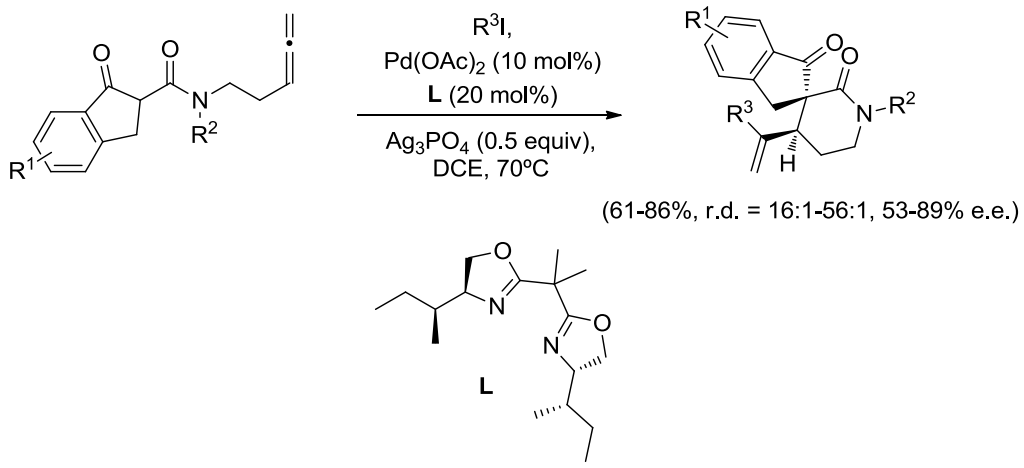
En el grupo de Dixon han utilizado la reacción de carbociclación arilante y/o vinilante para la síntesis enantioselectiva de lactamas espirocíclicas. La reacción está catalizada por paladio y se lleva a cabo en presencia de Ag_3PO_4 y un ligando quiral (Esquema I.106).[152]

---

150 (a) H. Ohno, K. Miyamura, T. Mizutani, Y. Kadoh, Y. Takeoka, H. Hamaguchi, T. Tanaka, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 3728; (b) H. Ohno, K. Miyamura, Y. Takeoka, T. Tanaka, *Angew. Chem. Int. Ed*. **2003***, 42*, 2647.

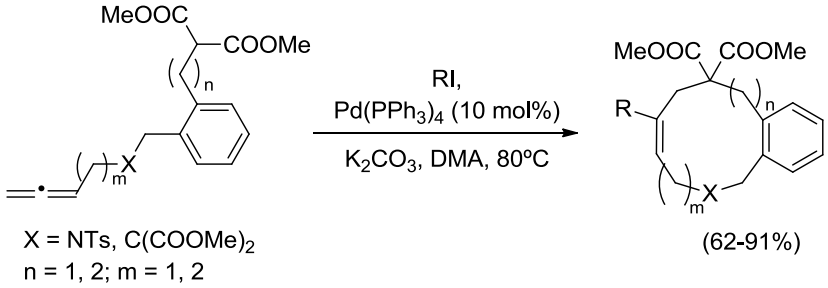
151 T. Nemoto, T. Nozaki, M. Yoshida, Y. Hamada, *Adv. Synth. Catal*. **2013**, *355*, 2693.

152 (a) M. Li, A. Hawkins, D. M. Barber, P. Bultinck, W. Herrebout, D. J. Dixon, *Chem. Commun*. **2013**, *49*, 5265; (b) M. Li, D. J. Dixon, *Org. Lett*. **2010**, *12*, 3784.



Esquema I.106

Por último, el grupo de Ma ha utilizado esta reacción para la síntesis de ciclos de 9 a 12 eslabones mediante una carbociclación catalizada por paladio, seguida de acoplamiento con bromuros orgánicos (Esquema I.107).[153]



Esquema I.107

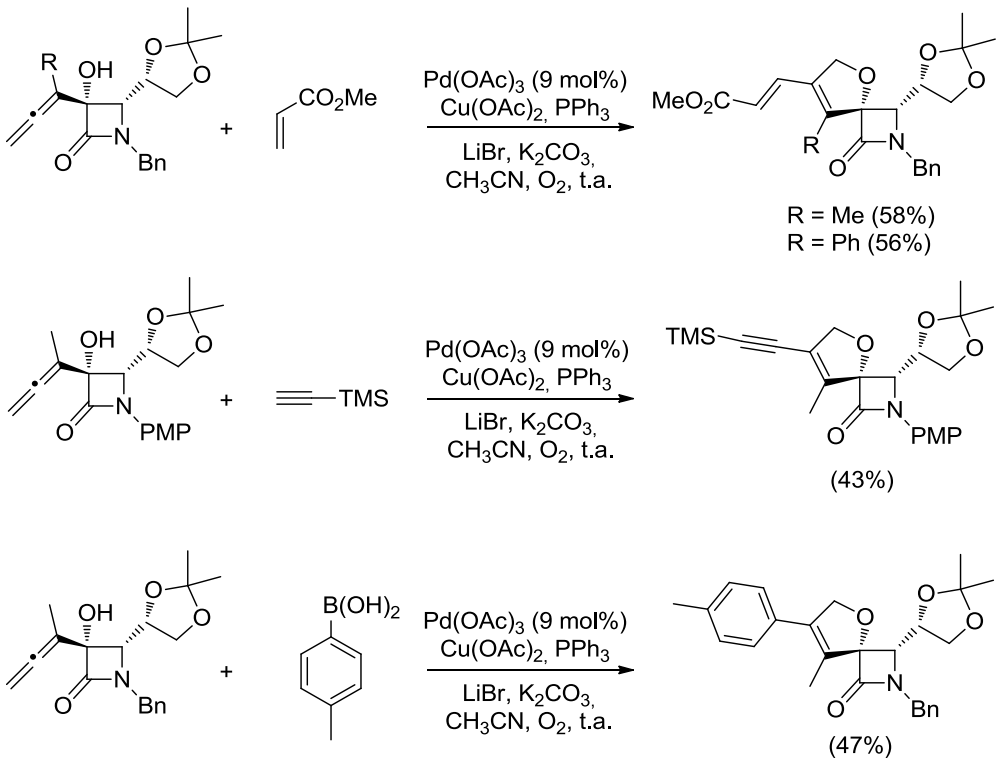
- Cicloisomerización/acoplamiento cruzado de alenos con otros sustratos

Las reacciones de ciclación con acoplamiento cruzado catalizadas por paladio no sólo son aplicables al acoplamiento con haluros orgánicos. En nuestro grupo de investigación se descubrió un nuevo proceso tándem de espirociclación-reacción de acoplamiento cruzado (Heck, Sonogashira y Suzuki) de α-alenoles, catalizado por el sistema bimetálico Pd–Cu, que proporcionaba de forma totalmente regioselectiva lactamas espirocíclicas (Esquema I.108).[154]

---

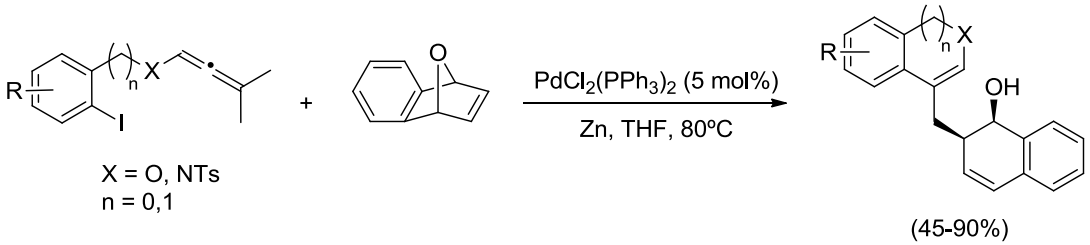
153 X. Jiang, Q. Yang, Y. Yu, C. Fu, S. Ma, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 7283.

154 B. Alcaide, P. Almendros, R. Rodríguez-Acebes, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 5708.



Esquema I.108

Existen además, otros muchos ejemplos de este tipo de reacciones. El grupo de Cheng describió una reacción de ciclación de un aleno aromático seguida de acoplamiento con un oxabenzonorbonadieno que transcurría con apertura del mismo (Esquema I.109).[155]



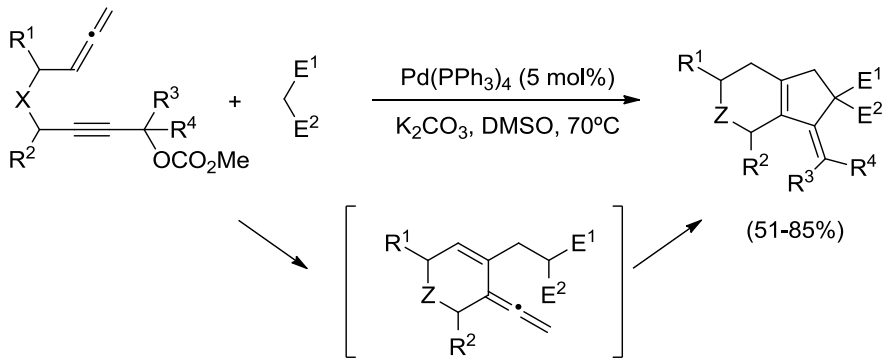
Esquema I.109

El grupo de Ma también ha descrito recientemente una reacción de ciclación/acoplamiento cruzado entre inalenos y malonato de dimetilo o derivados de este (Esquema I.110). En un primer paso se produce la carbociclación seguida de acoplamiento con la molécula de malonato de dimetilo. El intermedio formado en presencia de base evoluciona mediante una segunda ciclación dando lugar a sistemas biciclicos.[156]

---

155 K. Parthasarathy, M. Jeganmohan, C.-H. Cheng, *Org. Lett*. **2006**, *8*, 621.

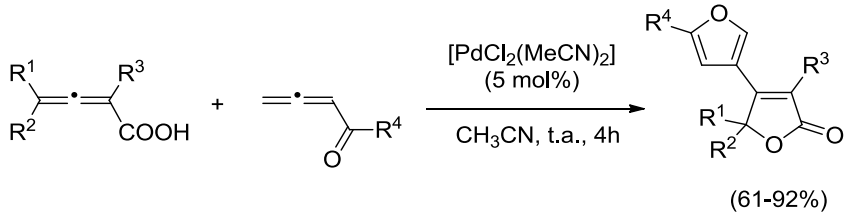
156 J. Ye, S. Ma, *Angew. Chem. Int. Ed*. **2013**, *52*, 10809.



Esquema I.110

- Cicloisomerización/acoplamiento cruzado entre dos funcionalidades alénicas

Entre las reacciones de cicloisomerización/acoplamiento cruzado, aquellas que implican la dimerización–ciclación de dos funcionalidades alénicas son atractivas debido a aspectos tales como la transferencia de la quiralidad y la posibilidad de introducir diversidad molecular al variar los diferentes sustituyentes del aleno de partida.[157] Ma y col. describieron por primera vez la reacción entre dos alenos, concretamente entre un ácido 2,3-alenoico y una 1,2-alenilcetona para obtener furanonas (Esquema I.111). El ácido 2,3-alenoico forma la lactona, mientras que la alenilcetona introduce el sustituyente furánico en la posición β de la furanona. Posteriormente, extendieron este estudio a 2,3-alenamidas consiguiendo así la síntesis de furaniminas.[158]



Esquema I.111

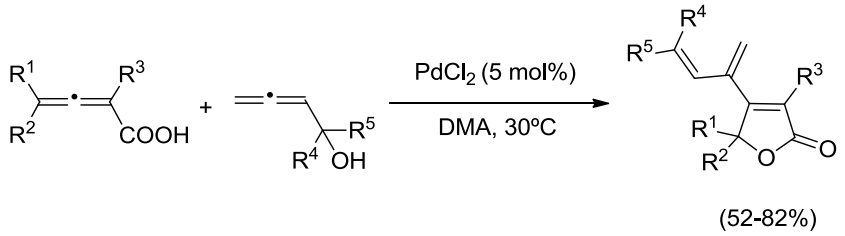
Cabe destacar que esta reacción de ciclación/acoplamiento entre dos funcionalidades alénicas fue más tarde ampliada a alenoles. Así, el acoplamiento entre un ácido 2,3-alenoico y un 2,3-alenol dio lugar a una furanona en la que el alenol da lugar a la formación del

---

157 Para una revisión, véase: B. Alcaide, P. Almendros, T. Martínez del Campo, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 5836.

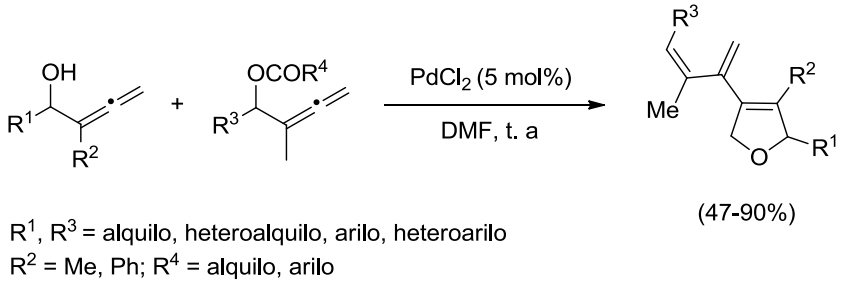
158 (a) S. Ma, Z. Gu, Z. Yu, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6291; (b) S. Ma, Z. Yu, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 2078; (c) S. Ma, Z. Yu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1775.

sustituyente 1,3-diénico (Esquema I.112). [159] Estudios posteriores sobre esta reacción han permitido el acoplamiento de los ácidos 2,3-alenoicos con alenos simples o bisalenos.[160]



Esquema I.112

En 2006, en nuestro grupo de investigación se describió la primera reacción de acoplamiento cruzado entre dos α-alenoles diferentes, concretamente entre un α-alenol y un α-alenol protegido, para obtener 2,5-dihidrofuranos. Se descubrió que el tratamiento de los α-alenoles con $PdCl_2$ en dimetilformamida proporcionaba los aductos de ciclación por acoplamiento cruzado con los correspondientes α-alenoles protegidos (Esquema I.113). La reacción es totalmente regioselectiva y no se observó la formación de productos de homodimerización. Además es aplicable a α-alenoles con un amplio rango de sustitución.[161]



Esquema I.113

El grupo de Ma y col. ha estudiado una reacción de homodimerización/ciclación de α-alenoles catalizada por el sistema $PdCl_2$/NaI, en la que una molécula de aleno sufre la ciclación y la otra forma una unidad 1,3-diénica y ayuda a regenerar la especie de Pd(II) catalíticamente activa, generando 2,5-dihidrofuranos funcionalizados (Esquema I.114).[162]

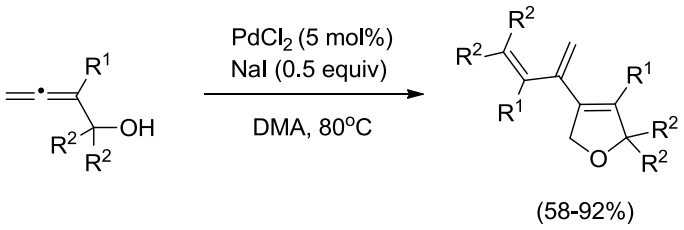
---

159 S. Ma, J. Gu, *J. Am. Chem. Soc*. **2005**, *127*, 6182.

160 (a) X. Lian, S. Ma, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 7960; (b) Z. Gu, X. Wang, W. Shu, S. Ma, *J. Am. Chem. Soc*. **2007**, *129*, 10948.

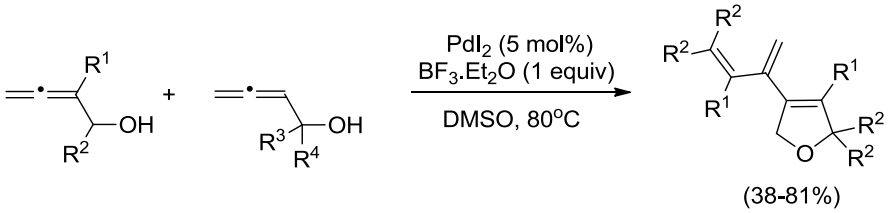
161 (a) B. Alcaide, P. Almendros, T. Martínez del Campo, R. Carrascosa, *Chem. Asian J*. **2008**, *3*, 1140; (b) B. Alcaide, P. Almendros, T. Martínez del Campo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4501.

162 Y. Deng, Y. Yu, S. Ma, S. *J. Org. Chem*. **2008**, *73*, 585.



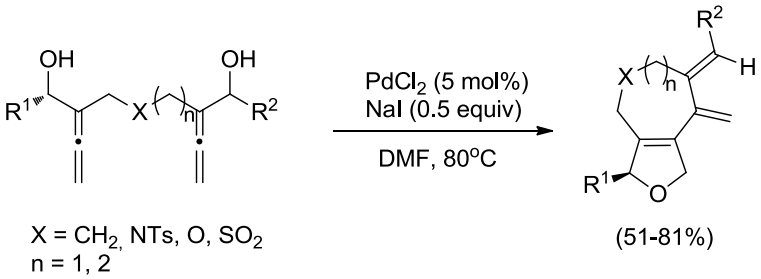
Esquema I.114

Asimismo, estos autores han descrito la reacción de cicloisomerización/acoplamiento cruzado entre dos unidades de α-alenol sin proteger utilizando PdI_2 como catalizador y en presencia de $BF_3.Et_2O$ (Esquema I.115)[163]



Esquema I.115

Por último, Ma y col. han descrito esta reacción en su versión intramolecular, partiendo de bis-alenoles, consiguiendo así la síntesis de 2,5-dihidrofuranos fusionados (Esquema I.116).[164]



Esquema I.116

Es importante destacar que en todas las reacciones descritas de ciclación con acoplamiento cruzado entre dos funcionalidades alénicas, se obtuvieron heterociclos de cinco eslabones.

---

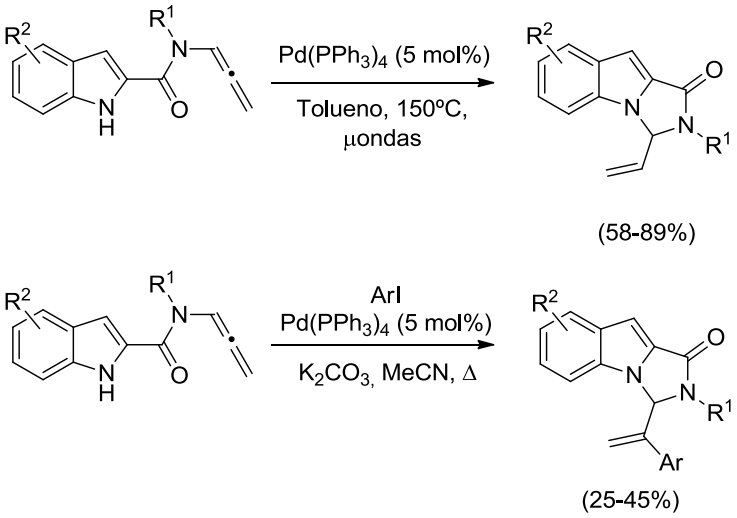
163 Y. Deng, J. Li, S. Ma, *Chem. Eur. J*. **2008**, *14*, 4263.

164 (a) Y. Deng, C. Fu, S. Ma, *Chem. Eur. J*. **2011**, *17*, 4976; (b) Y. Deng, Y. Shi, S. Ma, *Org. Lett*. **2009**, *11,* 1205.

- Otras reacciones catalizadas por paladio

- *Cicloisomerización*

Hay que mencionar que, a pesar de ser las reacciones más comúnmente utilizadas, no todas las reacciones de alenos catalizadas por paladio se dan con un acoplamiento posterior. En algunos casos, la etapa posterior a la ciclación es directamente una β-eliminación de hidruro y los productos obtenidos son los de cicloisomerización. Un ejemplo es la reacción de hidroaminación de alenil-indoles promovida por microondas descrita por Broggini y col (Esquema I.117).[165] La misma reacción a reflujo de acetonitrilo y en presencia de un bromuro de arilo dio lugar al producto de carboaminación.



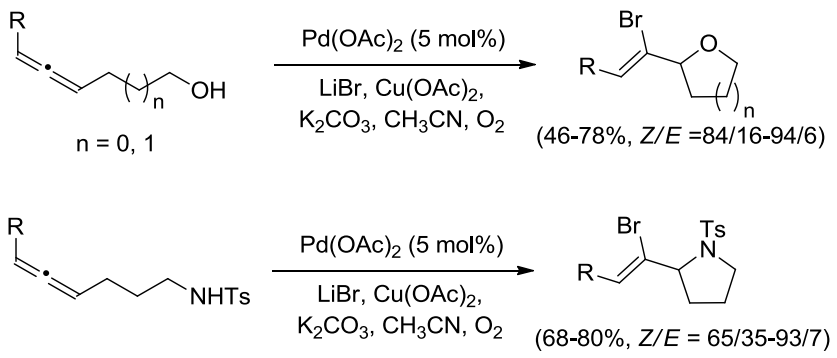
Esquema I.117

- *Bromociclación*

El grupo de Bäckvall estudió la reacción de alenoles y alenilaminas con catalizadores de paladio(II) en presencia de iones haluro. Para estudiar el efecto de los sustituyentes en la estereoquímica del doble enlace formado, la reacción se aplicó a diferentes γ- y δ-hidroxi- y aminoalenos, observándose que la estereoselectividad disminuía al aumentar el impedimento estérico del sustituyente en el aleno (Esquema I.118).[166]

165 E. M. Beccalli, A. Bernasconi, E. Borsini, G. Broggini, M. Rigamonti, G. Zecchi, *J. Org. Chem*. **2010**, *75*, 6923.

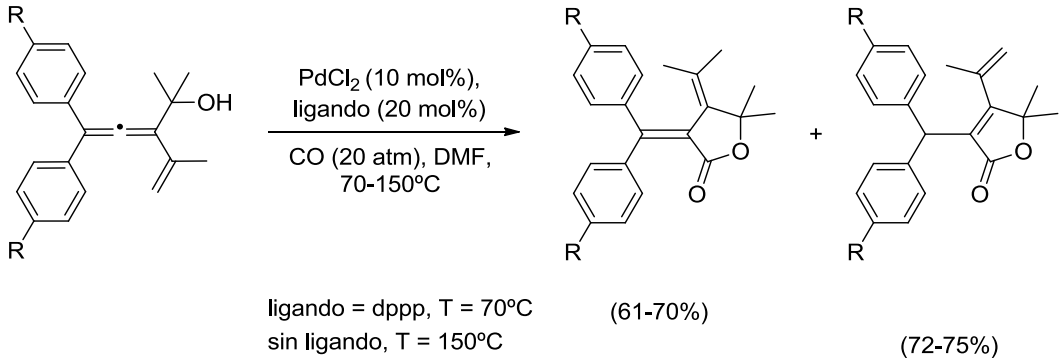
166 C. Jonasson, A. Horváth, J.-E. Bäckvall, *J. Am. Chem. Soc*. **2000**, *122*, 9600.



Esquema I.118

- *Ciclocarbonilación*

En condiciones de reacción similares a las descritas anteriormente, pero en presencia de monóxido de carbono, se puede obtener la inserción de un grupo carbonilo en el compuesto final. Un ejemplo es la transformación de α-alenoles en dihidrofuranonas a través de una ciclocarbonilación catalizada por paladio descrita por Shi y col. (Esquema I.119).[167] En función de la temperatura de la reacción y del uso o no de un ligando de fósforo, consiguieron controlar la formación de dos furanonas diferentes.



Esquema I.119

167 W. Li, M. Shi, *J. Org. Chem*. **2008**, *73*, 6702.

I.1.2. IMPORTANCIA DE LOS PRODUCTOS OBTENIDOS

I.1.2.1. IMPORTANCIA DE LAS β-LACTAMAS

I.1.2.1.1. Antibióticos β-lactámicos

La estructura β-lactámica es una amida cíclica de cuatro eslabones y fue sintetizada por primera vez por Staudinger en el año 1907.[168] Sin embargo, estos compuestos no comenzaron a ser importantes hasta 1927, que fue el año en el que Fleming descubrió la penicilina.[169]

Las β-lactamas (2-azetidinonas) son conocidas clásicamente por sus propiedades antibacterianas y constituyen, junto con los macrólidos y las fluoroquinolonas, una de las tres clases más importantes de antibióticos. Sin embargo, el uso excesivo que se ha realizado en medicina de los antibióticos β-lactámicos más comunes, como penicilinas y cefalosporinas, ha dado lugar a la aparición de un gran número de cepas bacterianas mutantes, que son resistentes a los antibióticos clásicos.[170] La relación entre la estructura de un antibiótico β-lactámico y su actividad biológica es compleja. El esfuerzo realizado hasta ahora para entender los mecanismos de inactivación de los antibióticos ha originado el desarrollo de terapias alternativas. Desgraciadamente, hasta el momento, éstas sólo complementan el tratamiento clásico. Por ello, cada vez es más acusada la necesidad de buscar nuevas estructuras β-lactámicas no clásicas.[171] El hecho de que muchas de ellas sólo se puedan obtener por síntesis química ha fomentado la búsqueda de nuevas metodologías para la preparación de estos compuestos.

La actividad antibacteriana de las β-lactamas se debe a su capacidad para inhibir enzimas esenciales (transpeptidasas y carboxipeptidasas, PBPs) en la síntesis de la pared bacteriana, de modo que ésta o bien no se forma o bien no lo hace correctamente, lo que, en cualquier caso, lleva a la muerte celular. El mecanismo fundamental de esta inhibición

---

168 H. Staudinger, *Annalen*, **1907**, *356*, 51

169 A. J. Fleming, *Exp. Pathol*. **1929**, *10*, 226.

170 (a) S. M. Drawz, R. A. Bonomo, *Clin. Microbiol. Rev.* **2010**, *23*, 160; (b) C. Walsh, *Nature* **2000**, *406*, 775.

171 Véanse, por ejemplo: (a) A. Sarkar, K. C. Anderson, G. E. Kellogg, *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *52*, 98; (b) N. Arumugam, G. Periyasami, R. Raghunathan, S. Kamalraj, J. Muthumary, *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 600; (c) A. Urbach, G. Dive, J. Marchand-Brynaert, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1757; (d) J. Spencer, T. R. Walsh, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1022; (e) J. F. Fisher, S. O. Meroueh, S. Mobashery, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 395; (f) G. S. Singh, *Mini-Rev. in Med. Chem.* **2004**, *4*, 69; (g) G. S. Singh, *Mini-Rev. in Med. Chem.* **2004**, *4*, 93; (h) A. Dalhoff, C. J. Thomson, *Chemotherapy* **2003**, *49*, 105.

implica la acilación irreversible de la enzima por parte del antibiótico mediante la ruptura del enlace amídico del anillo β-lactámico (Figura I.4).[172] La reactividad y selectividad de estos compuestos frente a diferentes sustratos biológicos depende tanto de los sustituyentes del ciclo de cuatro eslabones como de los anillos fusionados a él.

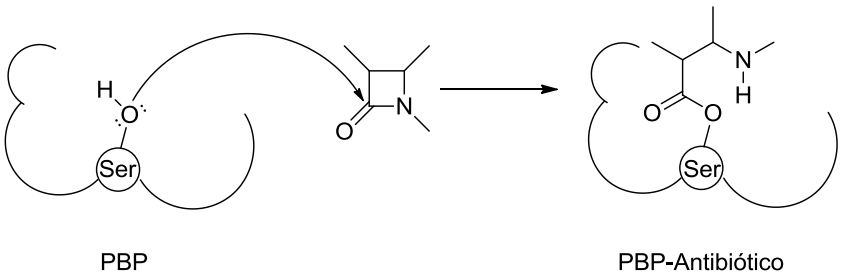


Figura I.4

Sin embargo, los microorganismos han desarrollado diferentes estrategias para defenderse de la acción antibiótica (resistencia bacteriana), las principales son: la síntesis de las enzimas denominadas genéricamente β-lactamasas, que destruyen el anillo de 2-azetidinona por hidrólisis o derivatización (acetilación, fosforilación, nucleotidación) del mismo; la modificación de la enzima diana (PBP); y la disminución de la permeabilidad de la membrana bacteriana a los antibióticos.[173]

La rápida evolución de la resistencia bacteriana frente a los antibióticos β-lactámicos ha impulsado la investigación en busca de nuevos compuestos más eficaces. En la Tabla I.1 se presentan las principales familias de compuestos β-lactámicos con actividad antibiótica y algunos ejemplos representativos.

Durante décadas, la principal estrategia para evitar la resistencia bacteriana ha sido la introducción de pequeñas variaciones en la estructura básica de las penicilinas y las cefalosporinas, de forma que las β-lactamasas no fueran capaces de reconocer el principio

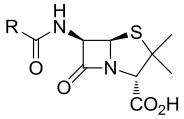
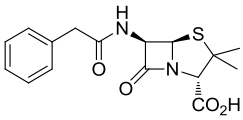
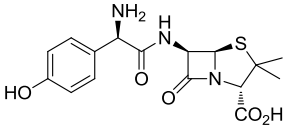
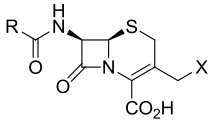
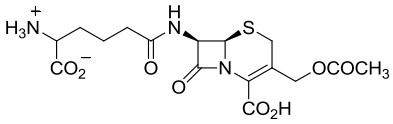
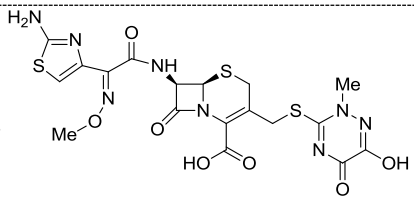
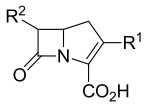
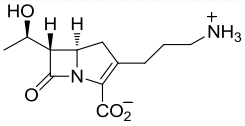
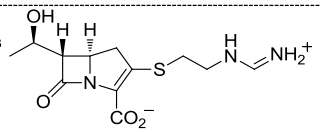
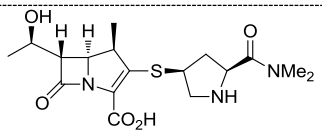
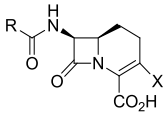
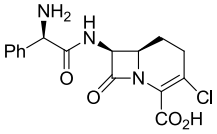
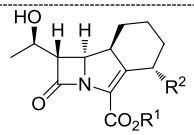
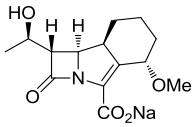
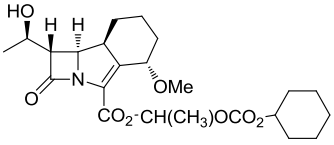
---

172 (a) S. Biondi, S. Long, M. Panunzio, W. L. Qin, *Curr. Med. Chem.* **2011**, *18*, 4223; (b) F. J. Pérez-Larena, G. Bou, *Curr. Med. Chem.* **2009**, *16*, 3740; (c) A. Zapun, C. Contreras-Martel, T. Vernet, *FEMS Microbiol. Rev.* **2008**, 32, 361; (d) E. Sauvage, F. Kerff, M. Terrak, J. A. Ayala, *FEMS Microbiol. Rev.* **2008**, 32, 234; (e) C. Hubschwerlen, β-Lactam Antibiotics. En *Comprehensive Medicinal Chemistry II*; J. B. Taylor, D. Triglle, Eds.; Elsevier Ltd: Oxford, UK, **2007**; Vol. 7, pp 479-518; (f) M. I. Page, A. P. Laws, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 5631; (g) J. M. Frère, M. Nguyen-Distèche, J. Coyette, B. Joris, *The Chemistry of β-lactams*; M. I. Page, Ed.; Blackie: Glasgow, **1992**; pp 148-197; (h) H. C. Neu, *The Chemistry of β-lactams*; M. I. Page, Ed.; Blackie: Glasgow, **1992**; pp 101-128; (i) O. Herzberg, J. Moult, *Curr. Opi. Struct. Biol.* **1991**, *1*, 946.

173 J. F. Fisher, S. O. Meroueh, S. Mobashery, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 395

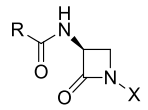
activo.[174] Sin embargo, estos antibióticos clásicos ya han pasado por cuatro generaciones y cada vez hay más cepas de *Staphylococcus aureus*, causantes de fiebres y neumonías, que son resistentes a penicilinas y cefalosporinas.[175]

Tabla I.1. Principales familias de antibióticos β-lactámicos y algunos ejemplos representativos

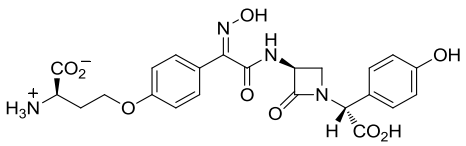
Familia	Ejemplos	
 Penams (Penicilinas)	 Penicilina G (1929)	 Amoxicilina (1971)
 Cefems (Cefalosporinas)	 Cefalosporina C (1945)	 Ceftriaxona
 Carbapenems	 Tienamicina (1976)	 Imipenem (1980)  Meropenem (1980)
 Carbacefems	 Lorabid (1992)	
 Trinems	 Sanfetrinem (1992)	 Sanfetrinem cilexetil

174 Para revisiones sobre penicilinas y cefalosporinas, véanse: (a) M. Shahid, F. Sobia, A. Singh, A. Malik, H. M. Khan, D. Jonas, P. M. Hawkey, *Crit. Rev. Microbiol.* **2009**, *35*, 81; (b) J. Marchand-Brynaert, C. Brulé, En *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III, vol. 2*; A. R. Katritzky, C. A. Ramsden, E. F. V. Scriven, R. Taylor, Eds.; Elsevier, Oxford, **2008**, pp. 173-238; (c) B. Alcaide, P. Almendros, C. Aragoncillo, En *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III, vol. 2*; A. R. Katritzky, C. A. Ramsden, E. F. V. Scriven, R. Taylor, Eds; Elsevier, Oxford, **2008**, pp. 111-172. Véanse también: (d) J. A. García-Rodríguez, J. L. M. Bellido, J. E. G. Sánchez, *Int. J. Antimicrob. Agents,* **1995**, *5*, 231; (e) D. Nathwani, M. J. Wood, *Drugs* **1993**, *45*, 866.

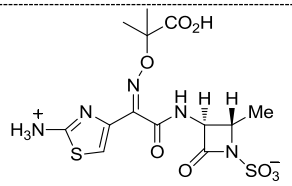
175 (a) H. C. Neu, *Science,* **1992**, *257*, 1064; (b) V. Hook, *Chemistry in Britain,* **1997**, *33*, 34.



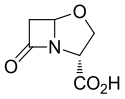
Monobactamas



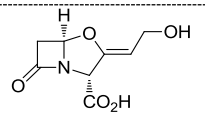
Nocardicina (1979)



Aztreonam (1981)



Clavams



Ac. Clavulánico (1982)

I.1.2.1.2. Actividad no antibiótica

En los últimos años se han descubierto nuevos derivados de β-lactamas que presentan actividad biológica diferente de la clásica actividad antibacteriana.[176] Se ha descrito, por ejemplo, la eficacia del ezetimibe (Sch 58235) como inhibidor de la absorción del colesterol. De hecho, esta molécula ya se ha comercializado para el tratamiento de la hipercolesterolemia adquirida.[177] Además, se han descubierto otras estructuras β-lactámicas de interés biológico tales como inhibidores del antígeno específico de la próstata,[178] inhibidores de diferentes proteasas,[179] inhibidores de trombina[180] o inhibidores de las enzimas elastasa leucocitaria humana (HLE) y pancreática porcina (PPE).[181] También se

---

176 Para revisiones recientes, véanse: (a) A. Kamath, I. Ojima, *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 10640; (b) P. Galletti, D. Giacomini, *Curr. Med. Chem*. **2011**, *18*, 4265; (c) P. D. Mehta, N. P. S. Sengar, A. K. Pathak, *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 5541.

177 (a) J. W. Clader, En *Comprehensive Medicinal Chemistry II*; J. B. Taylor, D. Triglle, Eds.; Elsevier Ltd: Oxford, UK, **2006**; Vol. 8, pp 65-82; (b) L. Kvœrnø, M. Werder, H. Hauser, E. M. Carreira, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 6035; (c) L. Kvœrnø, T. Ritter, M. Werder, H. Hauser, E. M. Carreira, *Angew. Chem. Int. Ed*. **2004**, *43*, 4653; (d) J. W. Clader, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 1; (e) D. A. Burnett, *Curr. Med. Chem*. **2004**, *11*, 1873.

178 (a) R. M. Adlington, J. E. Baldwin, G. W. Becker, B. Chen, L. Cheng, S. L. Cooper, R. B. Hermann, T. J. Howe, W. McCoull, A. M. McNulty, B. L. Neubauer, G. J. J. Pritchard, *Med. Chem*. **2001**, *44*, 1491.

179 (a) E. L. Setti, D. Davis, J. W. Janc, D. A. Jeffery, H. Cheung, W. Yu, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 1529; (b) E. J. Corey, P. C. Hogan, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15386; (b) G. Gerona-Navarro, M. J. Pérez de Vega, M. T. García-López, G. Andrei, R. Snoeck, J. Balzarini, E. De Clercq, R. González-Muñiz, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 2253.

180 R. Annunziata, M. Benaglia, M. Cinquini, F. Cozzi, F. Maggioni, A. Puglisi, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2952.

181 (a) S. Gérard, M. Galleni, G. Dive, J. Marchand-Brynaert, *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 129; (b) A. Clemente, A. Domingos, A. P. Grancho, J. Iley, R. Moreira, J. Neres, N. Palma, A. B. Santana, E. Valente, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 1065.

han descubierto varios compuestos β-lactámicos con carácter antiinflamatorio, debido a que inhiben la enzima triptasa,[182] o que exhiben una prometedora actividad frente a la tuberculosis[183] y la malaria.[184]

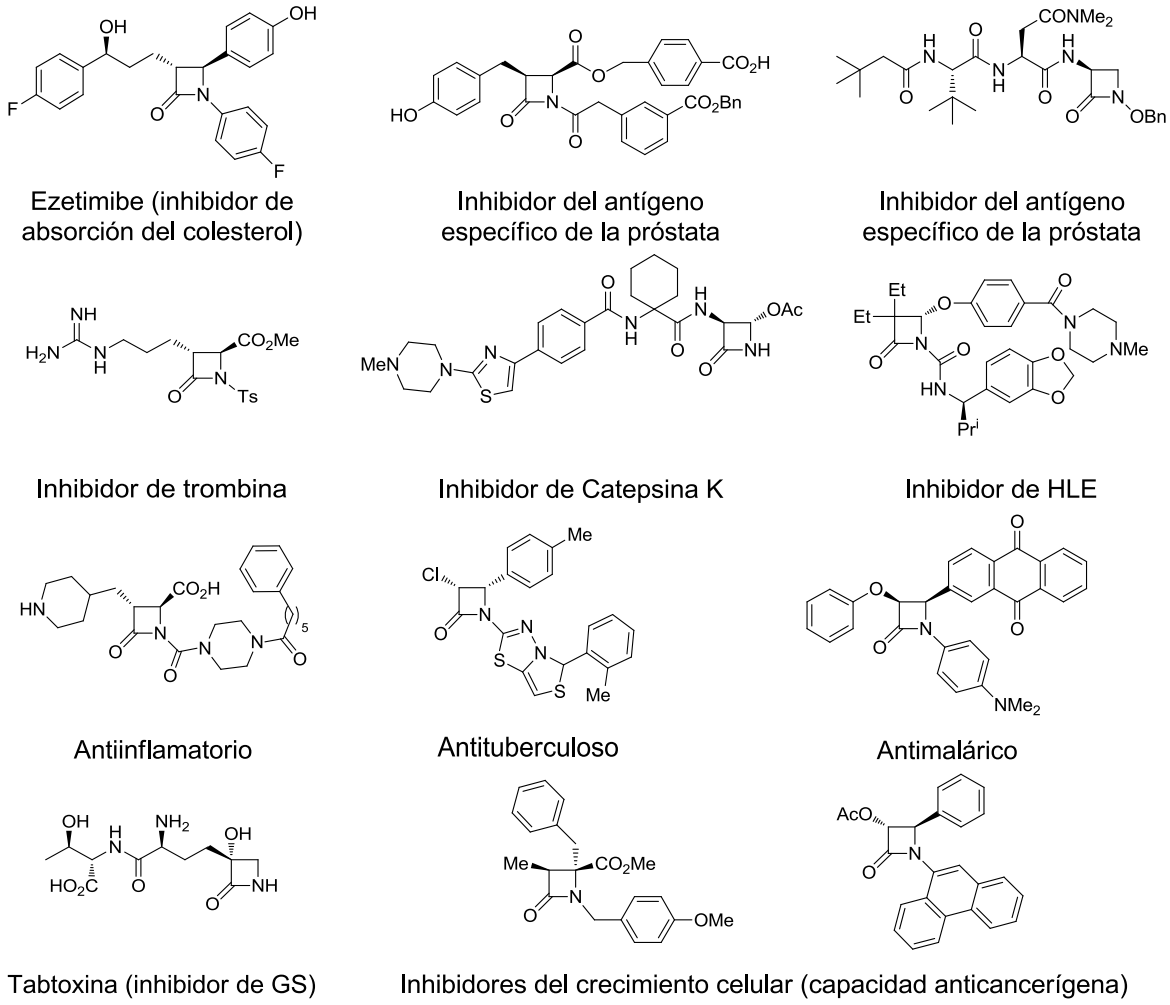


Figura I.5

182 (a) J. C. Sutton, S. A. Bolton, M. E. Davis, K. S. Hartl, B. Jacobson, A. Mathur, M. L. Ogletree, W. A. Slusarchyk, R. Zahler, S. M. Seiler, G. S. Bisacchi, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 2233; (b) G. S. Bisacchi, W. A. Slusarchyk, S. A. Bolton, K. S. Hartl, G. Jacobs, A. Mathur, W. Meng, M. L. Ogletree, Z. Pi, J. C. Sutton, U. Treuner, R. Zahler, G. Zhao, S. M. Seiler, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 2227; (c) W. A. Slusarchyk, S. A. Bolton, K. S. Hartl, M. H. Huang, G. Jacobs, W. Meng, M. L. Ogletree, Z. Pi, W. A. Schumacher, S. M. Seiler; J. C. Sutton, U. Treuner, R. Zahler, G. Zhao, G. S. Bisacchi, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 3235.

183 (a) M. Himaja, A: Karigar, M. V. Ramana, D. Munirajasekhar, M. S. Sikarwar, *Lett. Drug Des. Discov*. **2012**, *9*, 611. (b) K. Ilango, S. Arunkumar, *Trop. J. Pharm. Res.* **2011**, *10*, 219.

184 A. Jarrahpour, E. Ebrahimi, R. Khalifeh, H. Sharghi, M. Sharaei, V. Sinou, C. Latour, J. M. Brunel, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 4740.

Por su parte, la tabtoxina y sus análogos (monobactamas 3-hidroxi-3-sustituidas) presentan actividad inhibidora de la enzima glutamina-sintetasa (GS), la cual juega un papel esencial en el metabolismo del nitrógeno.[185] Asimismo, se han realizado numerosos esfuerzos en el desarrollo de nuevas estructuras basadas en el anillo de 2-azetidinona con potencial aplicación en el tratamiento del cáncer.[186] En la Figura I.5 se representan algunos de estos compuestos.

Finalmente, estudios recientes han demostrado que la ceftriaxona (Tabla I.1) presenta, además de su clásica actividad antibacteriana, una importante actividad como neuroprotector, ya que aumenta la cantidad de proteína transportadora de glutamato (GLT1), que es el principal neurotransmisor estimulador del sistema nervioso.[187]

I.1.2.1.3. β-lactamas espirocíclicas

Las β-lactamas espirocíclicas constituyen un tipo de compuestos de interés creciente dentro del grupo de β-lactamas biológicamente activas.[188] El esqueleto de espiro-β-lactama está presente en compuestos de origen natural, como las chartelinas y chartelamidas, dos familias de alcaloides de origen marino (Figura I.6).[189]

---

185 (a) R. E. Dolle, M. J. Hughes, C.-S. Li, L. I. Kruse, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 1448; (b) Greenlee, W. J.; Springer, J. P.; Patchett, A. A. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 165.

186 Para una revisión, véase: (a) B. K. Banik, I. Banik, F. F. Becker, En *Topics in Heterocyclic Chemistry, Heterocyclic Scaffolds I, β-Lactams*; B. U. W. Maes, B. K. Banik, Eds.; Springer: Heidelberg, **2010**, Vol. 22, pp 349-373. Para algunos ejemplos, véanse: (b) P. Pérez-Faginas, M. T. Aranda, M. T. García-López, A. Francesch, C. Cuevas, R. González-Muñiz, *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 5108; (c) M. Carr, L. M. Greene, A. J. S. Knox, D. G. Lloyd, D. M. Zisterer, M. J. Meegan, *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 5752; (d) B. K. Banik, I. Banik, F. F. Becker, *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 846; (e) B. K. Banik, F. F. Becker, I. Banik, *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 2523; (f) I. Banik, F. F. Becker, B. K. Banik, *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 12.

187 J. D. Rothstein, S. Patel, M. R. Regan, C. Haenggeli, Y. H. Huang, D. E. Bergles, L. Jin, H. D. Hoberg, S. Vidensky, D. S. Chung, S. V. Toan, L. I. Bruijn, Z. Su, P. Gupta, P. B. Fisher, *Nature* **2005**, *433*, 73.

188 S. S. Bari, A. Bhalla, *Top. Heterocycl. Chem*. **2010**, *22*, 49.

189 (a) S. Kajii, T. Nishikawa, M. Isobe, *Chem. Commun*, **2008**, 3121; (b) P. S. Baran, R. A. Shenvi, *J. Am. Chem. Soc*. **2006**, *128*, 14028; (c) J. L. Pinder, S. M. Weinreb, *Tetrahedron Lett*. **2003**, *44*, 4141.

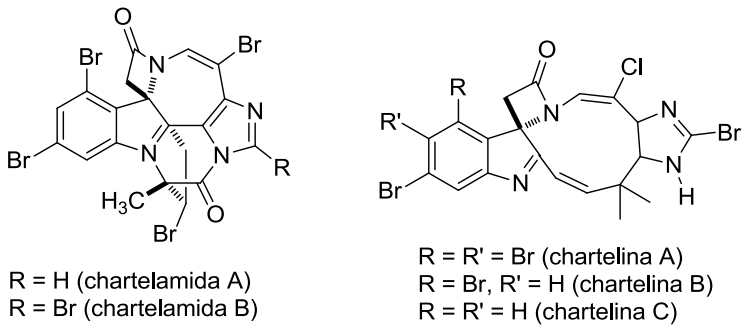


Figura I.6

Además, las 2-azetidinonas espirocíclicas presentan un amplio espectro de actividades biológicas. Se ha puesto de manifiesto su comportamiento como peptidomiméticos de giro-β, es decir, compuestos que pueden reemplazar a los péptidos nativos en su interacción con receptores.[190] También se ha demostrado su eficiencia como inhibidores de enzimas,[191] tales como la enzima *colesterol acil transferasa*, asociada con la esterificación del colesterol, por lo que son inhibidores de la absorción de colesterol.[192] Asimismo, se han encontrado compuestos que presentan la subunidad estructural de β-lactama espirocíclica que actúan como agentes antivirales,[193] antibacterianos o inhibidores de β-lactamasas,[194] y se ha probado su eficiencia como agentes contra la malaria.[195] Algunos de estos compuestos se encuentran recogidos en la Figura I.7.

---

190 (a) A. Macías, A. Morán Ramallal, E. Alonso, C. del Pozo, J. González, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7721; (b) H. Bittwemann, P. Gmeiner, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 97; (c) E. Alonso, F. López-Ortiz, C. del Pozo, E. Peralta, A. Macías, J. González, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6333; (d) C. Palomo, J. M. Aizpurua, A. Benito, R. Galarza, U. K. Khamrai, J. Vazquez, B. de Pascual-Teresa, P. M. Nieto, A. Linden, *Angew. Chem. Int. Ed*. **1999**, *38*, 3056.

191 J. W. Skiles, D. McNeil, *Tetrahedron Lett*. **1990**, *31*, 7277.

192 (a)T. Kambara, K. Tomioka, *J. Org. Chem*. **1999**, *64*, 9282; (b) W. Guangzhong, W. Toruos, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6412; (c) L. Y. Chen, A Zaks, S. Chackalamannil, S. Dugar *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8341; (d) D. A. Burnett, M. A. Caplen, H. R. Davis Jr., R. E. Burrier, J. W. Clader, *J Med. Chem*. **1994**, *37*, 1733.

193 J. W. Skiles, D. McNeil, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7277.

194 (a) B. W. Bycroft, L. Gledhill, R. E. Shute, P. Williams, *J. Chem. Soc. Chem. Commun*. **1988**, 1610; (b) B. W. Bycroft, R. E. Shute, M. J. Begley, *J. Chem. Soc. Chem. Commun*. **1988**, 274; (c) K. C. Joshi, R. Jain, V. Sharma, *J. Indian Chem. Soc*. **1986**, *LXIII*, 430.

195 A. Jarrahpour, E. Ebrahimi, E. De Clercq, V. Sinou, C. Latour, L. D. Bouktab, J. M. Brunel, *Tetrahedron*, **2011**, *67*, 8699.

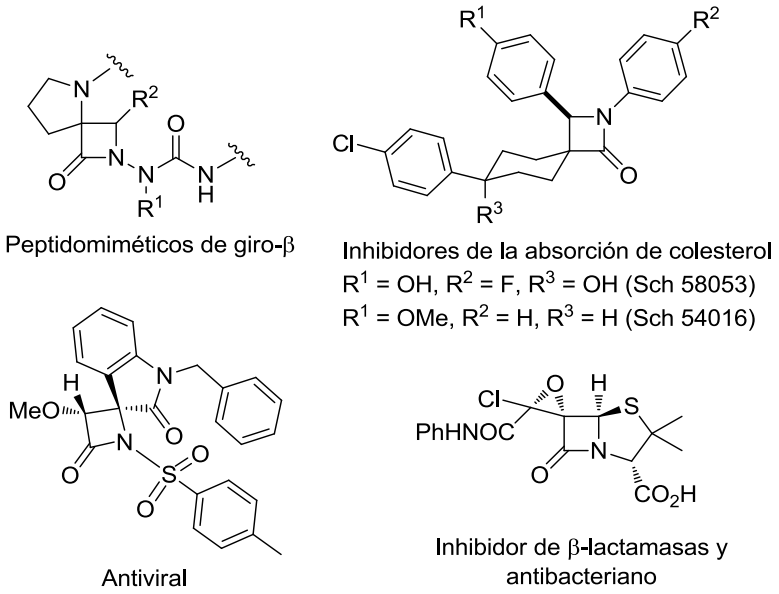


Figura I.7

Por otro lado, las espiro-β-lactamas son interesantes como precursores de otros compuestos de interés médico y biológico, tales como aminoácidos, alcaloides, heterociclos o taxoides.[196]

Hasta ahora, la mayor parte de investigaciones encaminadas a preparar β-lactamas espirocíclicas se han realizado a través de reacciones de cicloadición cetena–imina.[197] Además, dentro de este tipo de reacciones se han llevado a cabo estudios para llevar a cabo la síntesis de manera asimétrica.[198] Por ejemplo, el grupo de La Rosa ha conseguido la obtención de una espiro-β-lactama enantioméricamente pura por reacción de Staudinger

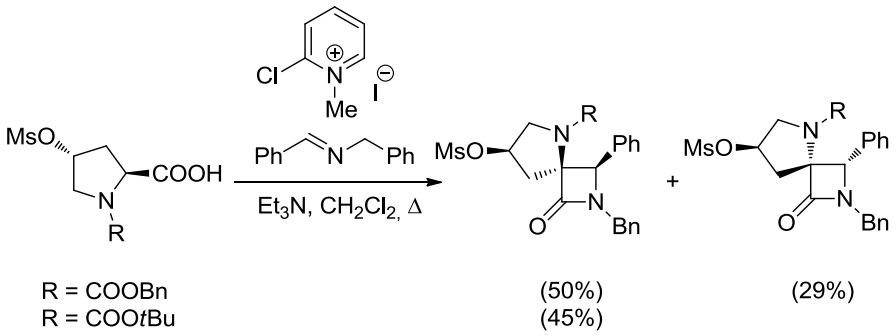
---

196 (a) Y. Hu, X. Fu, B.-D. Barry, X. Bi, D. Dong, *Chem. Commun*, **2012**, *48*, 690; (b) G. S. Singh, M. D'hooghe, N. De Kimpe, *Tetrahedron*, **2011**, 1989; (c) A. Macías, E. Alonso, C. del Pozo, A. Venturini, J. González, *J. Org. Chem*, **2004**, *69*, 7004.

197 (a) Y. Tokoda, M. Ninomiya, M. Ebihara, M. Koketsu, *Org. Biomol. Chem*. **2013**, *11*, 2652; (b) G. Cremonesi, P. D. Croce, A. Forni, C. La Rosa, *Tetrahedron*, **2013**, *69*, 1175; (c) N. A. A. Elkanzi, *Int. J. Org. Chem*. **2012**, *2*, 352; (d) N. Anand, B. A. Shah, M. Kapoor, R. Parshad, R. L. Sharma, M. S. Hundal, A. P. S. Pannu, P. V. Bharatam, S. C. Taneja, *J. Org. Chem*. **2011**, *76*, 5999; (e) A. Jarrahpour, M. Zarei, *Tetrahedron*, **2010**, *66,* 5017; (f) C. del Pozo, A. Macías, F. López-Ortiz, M. A. Maestro, E. Alonso, J. González, *Eur. J. Org. Chem*. **2004**, 535; (g) O. Arjona, A. G. Csákÿ, M. C. Murcia, J. Plumet, *Tetrahedron Lett*. **2002**, *43*, 6405; (h) E. Alonso, C. del Pozo, J. González, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 571; (i) X. Lin, S. M. Weinreb, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2631.

198 (a) A. Macías, E. Alonso, C. del Pozo, A. Venturini, J. González, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7004; (b) A. B. Khasanov, M. M. Ramirez-Weinhouse, T. R. Webb, M. Thiruvazhi, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5766.

asimétrica de iminas con cetenas cíclicas quirales derivadas de la prolina (Esquema I.120).[199]



Esquema I.120

Sin embargo, existen otras formas diferentes de sintetizar este tipo de compuestos,[200] como ejemplos se pueden citar la ciclación intramolecular de enamidas promovida por bases,[201] la cicloadición [3+2],[202] la amidación intramolecular de β-aminoácidos,[203] e incluso procesos más sofisticados, como el descrito por de Meijere y col. en el que los productos resultantes de la cicloadición 1,3-dipolar de nitronas con metilenciclopropanos se fragmentan en presencia de ácido trifluoroacético para proporcionar β-lactamas espirocíclicas (Esquema I.121).[204]

---

199 G. Cremonesi, P. D. Croce, F. Fontana, C. La Rosa, *J. Org. Chem*. **2010**, *75*, 2010.

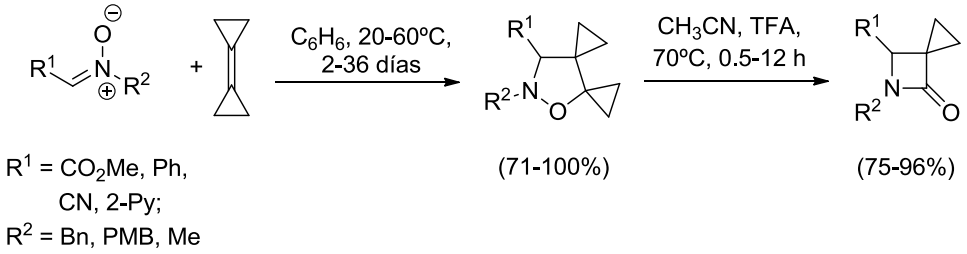
200 Para una revisión, véase: (a) B. Alcaide, P. Almendros, *Top. Heterocycl. Chem*. **2010**, *22*, 1. Para algunos ejemplos recientes, véanse: (b) T. Q. Tran, R. S. Savinkov, V. V. Diev, G. L. Starova, A. P. Molchanov, *Tetrahedron*, **2013**, *69*, 5173; (c) C. McMaster, R. N. Bream, R. S. Grainger, *Org. Biomol. Chem*. **2012**, *10,* 4752; (d) Z. Xu, K. Huang, T. Liu, M. Xie, H. Zhang, *Chem. Commun*. **2011***, 47*, 4923; (e) R. Arora, P. Venugopalan, S. S. Bari, *J. Chem. Sci.* **2010**, *122*, 125; (g) F. Benfatti, G. Cardillo, L. Gentilucci, A. Tolomelli, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 3199.

201 (a) K. Iwasaki, R. Kanno, T. Morimoto, T. Yamashita, S. Yokoshima, T. Fukuyama, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9160; (b) T. Nishikawa, S. Kajii, M. Isobe, *Synlett,* **2004**, 2025.

202 (a) B. S. Santos, T. M. V. D. Pinho e Melo, *Eur. J. Org. Chem*, **2013,** 3901; (b) B. S. Santos, S. C. C. Nunes, A. A. C. C. Pais, T. M. V. D. Pinho e Melo, *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 3729.

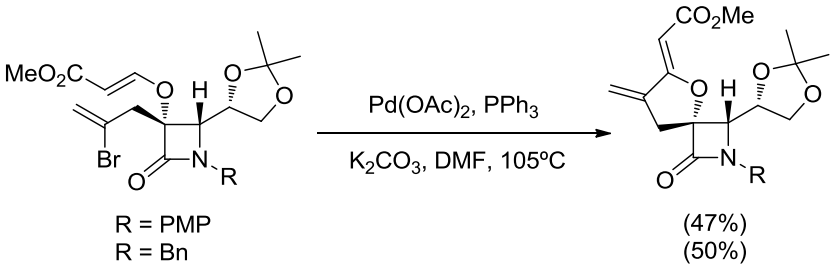
203 T. Nishikawa, S. Kajii, M. Isobe, *Chemistry Lett.* **2004**, *33*, 440.

204 A. Zanobini, M. Gensini, J. Magull, D. Vidović, S. I. Kozhushkov, A. Brandi, A. de Meijere, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 4158.



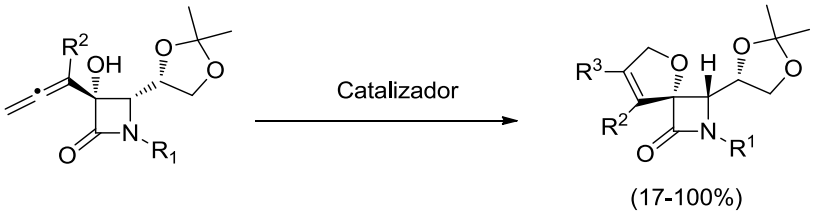
Esquema I.121

Nuestro grupo de trabajo ha llevado a cabo síntesis de β-lactamas espirocíclicas con la novedad de la incursión de metales en la reacción. Así, se ha descrito la reacción de Heck en los bromodienos β-lactámicos para obtener como únicos regio- y estereoisómeros las espiroazetidinonas. La espirociclación de Heck es regioselectiva, dando únicamente heterociclos de cinco miembros (Esquema I.122).[205]



Esquema I.122

También se ha descrito la heterociclación de α-alenoles como método para obtener estas β-lactamas espirocíclicas. Se utilizaron como catalizadores diferentes metales de transición dándose en todos los casos las espiro dihidrofurano-β-lactama con diferentes sustituciones (Esquema I.123).[206]



Catalizadores: $AgNO_3$, $Pd(PPh_3)_4/Ag_2CO_3$, $Pd(PPh_3)_4$, $PdCl_2$ o $Pd(OAc)_2/Cu(OAc)_2$

Esquema I.123

---

205 Véase referencia 103.

206 (a) B. Alcaide, P. Almendros, R. Rodríguez-Acebes, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 5708; (b) B. Alcaide, P. Almendros, T. Martínez del Campo, R. Rodríguez-Acebes, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6429.

I.1.2.1.4. β-lactamas macrocíclicas

Los macrociclos han captado la atención de los químicos debido a que son motivos recurrentes en la naturaleza y a que tienen una amplia aplicabilidad en química tanto biológica como supramolecular.[207] Una propiedad clave en este tipo de compuestos es que combinan flexibilidad y preorganización conformacional.

El grupo de Marchand-Brynaert ha descrito nuevas β-lactamas macrocíclicas con actividades antibacterianas, es decir, que actúan como inhibidores de las proteínas fijadoras de penicilinas (PBPs).[208] Algunas de estas estructuras se muestran en la Figura I.8.

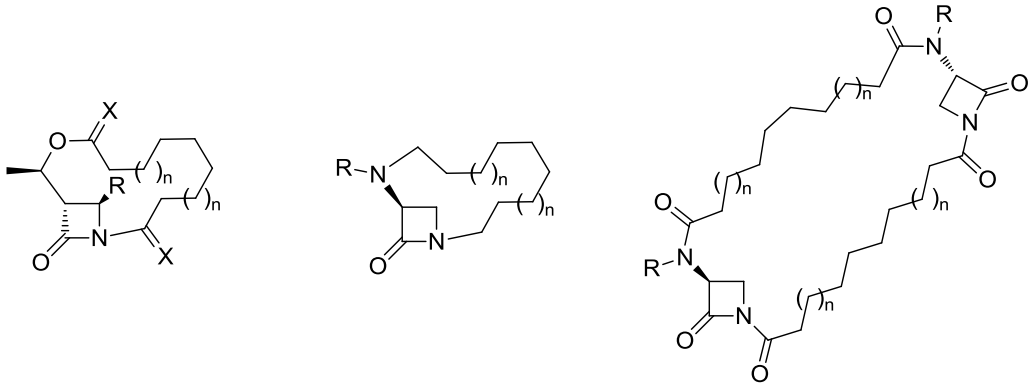


Figura I.8

Además, la síntesis de β-lactamas macrocíclicas presenta otro aspecto de interés, y es que estas estructuras pueden ser derivatizadas en poliaminoácidos, amidas o azetidinas macrocíclicas.

Aun así, no existen muchos ejemplos en la literatura de compuestos macrocíclicos con un anillo de β-lactama en su estructura.[209]

---

207 Para algunas revisiones, véanse: (a) X. Yu, D. Sun, *Molecules*, **2013**, *18*, 6230; (b) E. Marsault, M. L. Peterson, *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 1961; (c) C. M. Madsen, M. H. Clausen, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 3107; (d) F. von Nussbaum, M. Brands, B. Hinzen, S. Weingand, D. Häbich, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 5072; (e) S. E. Gibson, C. Lecci, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 1364; (f) L. A.Wessjohann, E. Ruijter, D. G. Rivera, W. Brandt, *Mol. Diversity* **2005**, *9*, 171.

208 (a) G. Dive, C. Bouillon, A. Sliwa, B, Valet, O. Verlaine, E. Sauvage, J. Marchand-Brynaert, *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *64,* 365; (b) A. Sliwa, G. Dive, J. Marchand-Brynaert, *Chem. Asian J.* **2012**, *7*, 425; (c) A. Sliwa, G. Dive, A. Zervosen, O. Verlaine, E. Sauvage, J. Marchand-Brynaert, *Med. Chem. Commun.* **2012**, *3*, 344; (d) A. Sliwa, G. Dive, J.-L. H. Jiwan, J. Marchand-Brynaert, *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 9519; (e) A. Urbach, G. Dive, B. Tinant, V. Duval, J. Marchand-Brynaert, *Eur. J. Med. Chem*. **2009**, *44*, 2071.

209 (a) D. Pellico, M. Gómez-Gallego, P. Ramírez-López, M. J. Mancheño, M. A. Sierra, M. R. Torres, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 1592; (b) M. A. Sierra, M. Rodríguez-Fernández, L.

I.1.2.2. IMPORTANCIA DE LAS 1,3-OXAZINONAS

El esqueleto de 1,3-oxazin-2-ona se encuentra presente en diversos productos naturales y no naturales que poseen actividad biológica para el tratamiento de diferentes enfermedades.[210] Entre los productos de origen natural se encuentran las ansamitocinas, que presentan capacidad anticancerígena y son capaces de inhibir, en concentraciones muy bajas, el crecimiento de diferentes líneas celulares de leucemia, así como tumores sólidos humanos. [211] Entre las 1,3-oxazinonas no naturales, son de gran importancia las benzoxazinonas, entre las que se encuentra el Efavirenz. Este compuesto es un fármaco comercializado utilizado en el tratamiento del VIH, debido a su actividad como inhibidor de la enzima transcriptasa inversa.[212] Por ello, las oxazinonas siguen siendo objeto de estudio. Por ejemplo, recientemente, se ha sintetizado un compuesto derivado de 1,3-oxazinan-2-ona eficaz en la lucha contra la diabetes, ya que es capaz de inhibir la enzima 11-β-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 (11-β-HSD1), implicada en esta enfermedad (Figura I.9).[213]

Casarrubios, M. Gómez-Gallego, C. P. Allen, M. J. Mancheño, *Dalton Trans*. **2009**, 8399; (c) F. Leon, D. G. Rivera, L. A. Wessjohann, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1762; (d) M. A. Sierra, D. Pellico, M. Gómez-Gallego, M. J. Mancheño, R. Torres, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8787; (e) N. Arumugam, R. Raghunathan, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8855; (f) R. Pal, A. Basak, *Chem. Commun*. **2006**, 2992; (g) G. M. Keserü, H. Vásárhelyi, G. Makara, *J. Mol. Struct*. **1994**, *326*, 151.

210 Para algunos ejemplos, véanse: (a) A. L. Wolfe, K. K. Duncan, N. K. Parelkar, S. J. Weir, G. A. Vielhauer, D. L. Boger, *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 5878; (b) N. Fishkin, E. K. Maloney, R. V. J. Chari, R. Singh, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 10752; (c) F. Zhang, L. Qian, P. M. Flood, J.-S. Shi, J.-S. Hong, H.-M. Gao, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2010**, *333*, 822; (d) M.-C. Frantz, J. Rodrigo, L. Boudier, T. Durroux, B. Mouillac, M. Hibert, *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 1546; (e) T. G. M. Dhar, G. Yang, P. Davies, M. F. Malley, J. Z. Gougoutas, D.-R. Wu, J. C. Barrish, P. H. Carter, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 96; (f) M. Schön, B. G. Wienrich, S. Kneitz, H. Sennefelder, K. Amschler, V. Vöhringer, O. Weber, M. P. Schön, *J. Natl. Cancer I.* **2008**, *100*, 862; (g) W. Seitz, H. Geneste, G. Backfisch, J. Delzer, C. Graef, W. Hornberger, A. Kling, T. Subkowski, N. Zimmermann, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 527; (h) N. Benaamane, B. Nedjar-Kolli, Y. Bentarzi, L. Hammal, A. Geronikaki, P. Eleftheriou, A. Lagunin, *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 3059.

211 (a) S. Eichner, T. Knobloch, H. G. Floss, J. Fohrer, K. Harmrolfs, J. Hermane, A. Schulz, F. Sasse, P. Spiteller, F. Taft, A. Kirschning, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 752; (b) F. Taft, K. Harmrolfs, I. Nickeleit, A. Heutling, M. Kiene, N. Malek, F. Sasse, A. Kirschning, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 880.

212 (a) N. Chinkov, A. Warm, E. M. Carreira, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2957, (b) E. de Clercq, *Rev. Med. Virol.* **2009**, *19*, 287.

213 Z. Xu, C. M. Tice, W. Zhao, S. Cacatian, Y. Ye S. B. Singh, P. Lindblom,B. M. McKeever, P. M. Krosky, B. A. Kruk, J. Berbaum, R. K. Harrison, J. A. Johnson, Y. Bukhtiyarov, R.

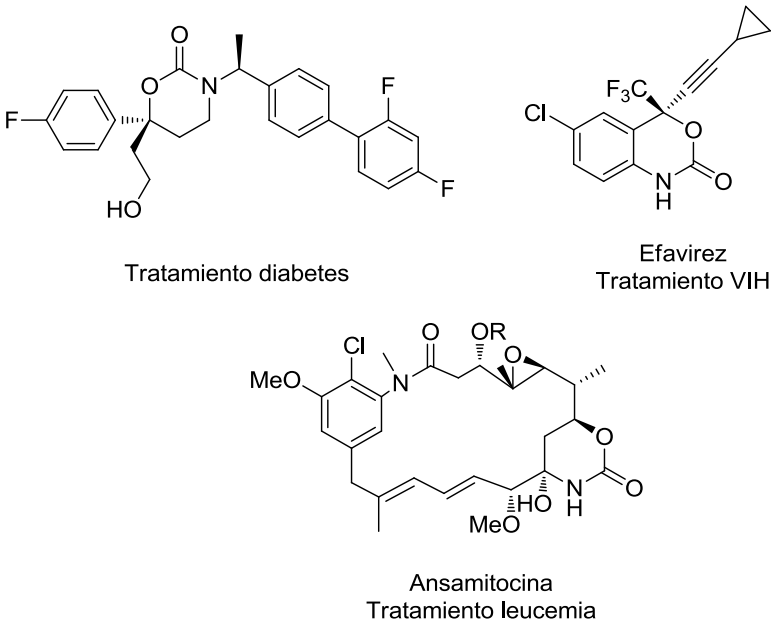
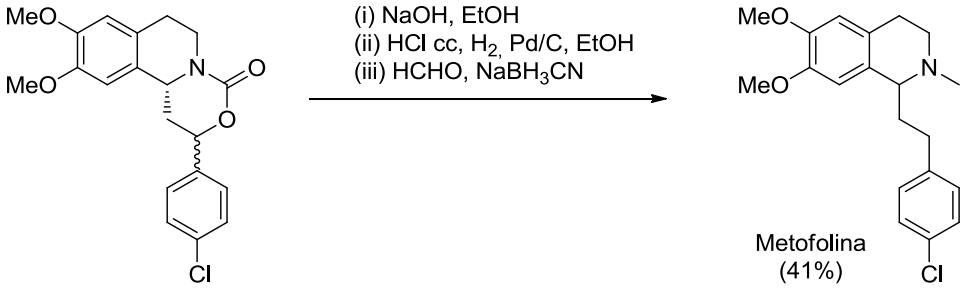


Figura I.9

Asimismo, las oxazinonas también han demostrado ser útiles como intermedios en Síntesis Orgánica.[214] Por ejemplo, el grupo de García-Mancheño ha llevado a cabo la síntesis de la metofolina, un analgésico de la familia de las isoquinolinas, partiendo de una 1,3-oxazin-2-ona tricíclica (Esquema I.124).[215]



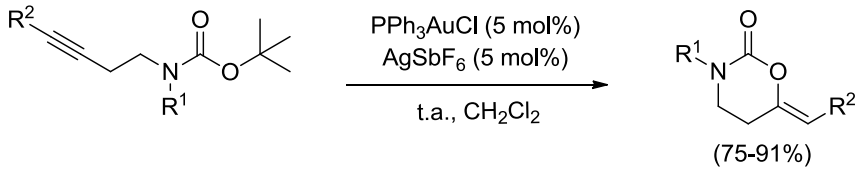
Esquema I.124

Panemangalore, B. B. Scott, Y. Zhao, J. G. Bruno, J. Togias, R. Guo, P. J. Carroll, G. M. McGeehan, L. Zhuang, W. He, D. A. Claresmon, *J. Med. Chem*. **2011**, *54*, 6050.

214 Para algunos ejemplos, véanse: (a) N. Y. Kuznetsov, V. I. Maleev, V. N. Khrustalev, A. F. Mkrtchyan, I. A Godovikov, T. V. Strelkova, Y. N. Bubnov, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 334, (b) P. Shpak-Kraievskyi, B. Yin, A. Martel, R. Dhal, G. Dujardin, M. Y. Laurent, *Tetrahedron* **2012**, 68, 2179, (c) Tian, C.; Jiao, X.; Liu, X.; Li, R.; Dong, L.; Liu, X.; Zhang, Z.; Xu, J.; Xu, M.; Xie, P. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 4892, (d) S. Sato, M. Shibuya, N. Kanoh, Y. Iwabuchi, *Chem. Commun.* **2009**, 6264, (e) Y. Osa, Y. Hikima, Y. Sato, K. Takino, Y. Ida, S. Hirono, H. Nagase, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5737.

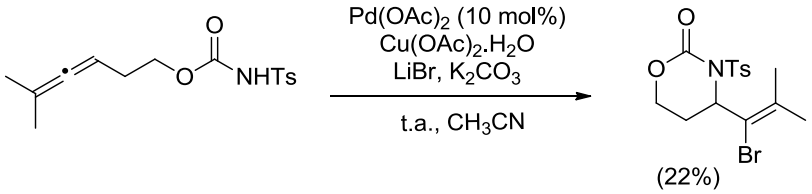
215 H. Richter, R. Fröhlich, C.-G. Daniliuc, O. García-Mancheño, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8784.

Entre las síntesis de oxazinonas destacaremos algunos ejemplos en los que se utiliza catálisis metálica. Partiendo de *N*-Boc-3-butin-1-aminas el grupo de Carretero ha logrado la síntesis de 6-metilen-1,3-oxazin-2-onas a través de una reacción de heterociclación 6-*endo-dig* catalizada por sales de oro (Esquema I.125).[216]



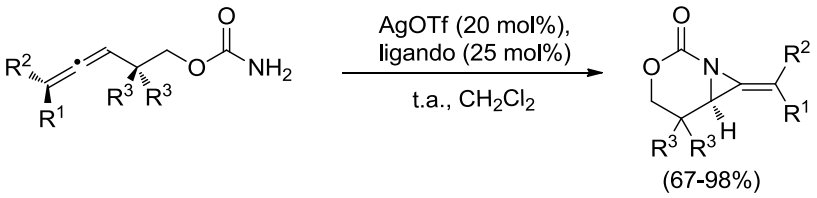
Esquema I.125

También se ha desarrollado la síntesis de este tipo de compuestos partiendo de alenos. Así, el grupo de Bäckval ha descrito la aminociclación de un alenil-carbamato catalizada por paladio, que permitió la síntesis de un anillo de oxazinona (Esquema I.126).[217]



Esquema I.126

Por otro lado, Schomaker y col. han explorado la reacción de aziridinación de alenos que permite la preparación de aziridinas fusionadas a 1,3-oxazinonas. En sus primeros estudios de esta reacción con catalizadores de rodio descubrieron que la aplicabilidad de esta reacción estaba limitada por la baja quimioselectividad del proceso. Sin embargo, el uso de catalizadores de Ag(I) supuso la mejora de este aspecto, así como de los rendimientos de la reacción (Esquema I.127).[218]



Esquema I.127

---

216 R. Robles-Machín, J. Adrio, J. C. Carretero, *J. Org. Chem*. **2006**, *71*, 5023.

217 C. Jonasson, A. Horváth, J.-E. Bäckvall, *J. Am. Chem. Soc*. **2000**, *122*, 9600.

218 J. W. Rigoli, C. D. Weatherly, B. T. Vo, S. Neale, A. R. Meis, J. M. Schomaker, *Org. Lett*. **2013**, *15*, 290, y referencias allí citadas.

I.1.2.3. IMPORTANCIA DE LOS AZÚCARES MACROCÍCLICOS

Dentro de la química de carbohidratos, los glicoderivados macrocíclicos se presentan como moléculas de gran atractivo. Se han descubierto interesantes aplicaciones de estos sistemas en química supramolecular y ciencia de materiales,[219] pero estos compuestos destacan por sus aplicaciones biológicas, en especial como antimicrobianos.[220] Ejemplos típicos de compuestos con actividad antimicrobiana son los macrociclos de 14 o 16 eslabones con azúcares en su estructura como son la eritromicina, la espiramicina, la tilosina, y la chalcomicina (Figura I.10).

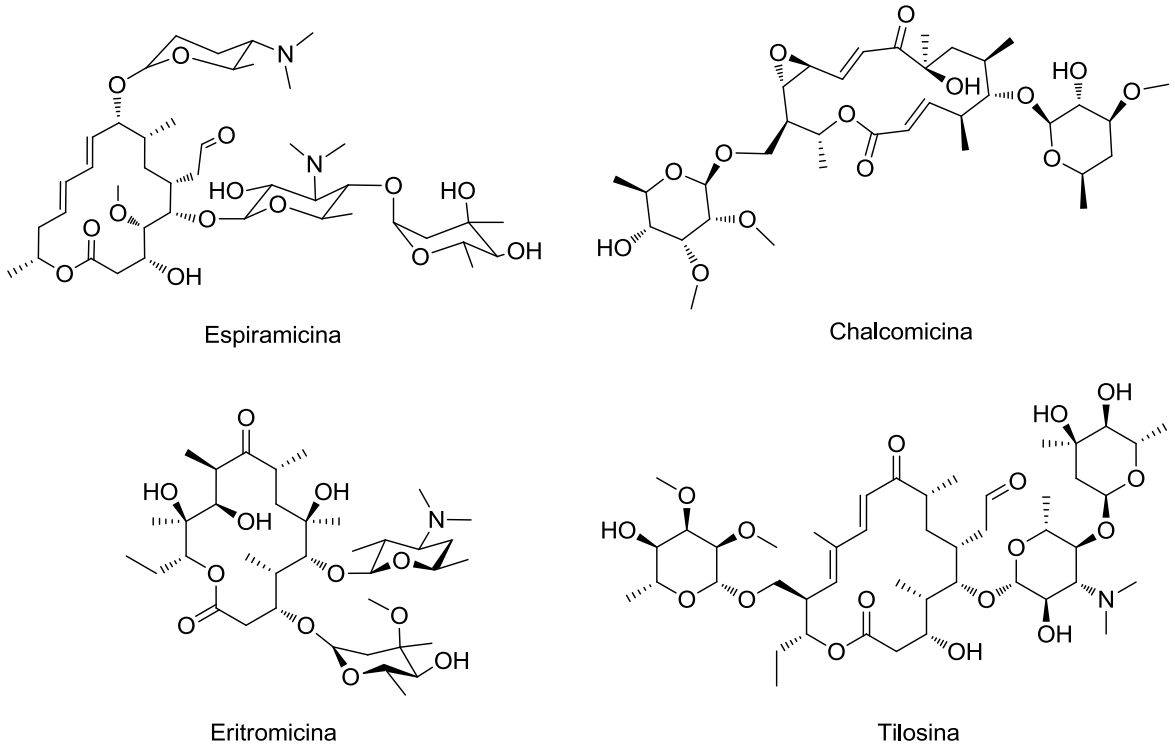


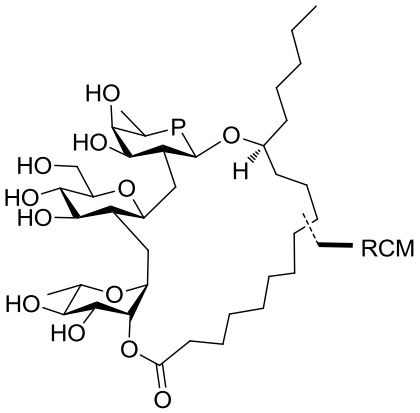
Figura I.10

219 (a) C. Satgé, R. Granet, B. Verneuil, Y. Champavier, P. Krausz, *Carbohydr. Res*. **2004**, 1243; (b) C. Ortiz-Mellet, J. Defaye, J. M. García Fernández, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8,* 1983; (c) J. Szejtli, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1743; (d) S. A. Nepogodiev, J. F. Stoddart, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1959; (e) Y. Aoyama, Y. Matsuda, J. Chuleeraruk, K. Nishiyama, K. Fujimoto, T. Fujimoto, T. Shimizu, O. Hayashida, *Pure Appl. Chem.* **1998**, *70*, 2379; (f) T. Fujimoto, C. Shimizu, O. Hayashida, Y. Aoyama, *J. Am. Chem. Soc*. **1997**, *119*, 6676.

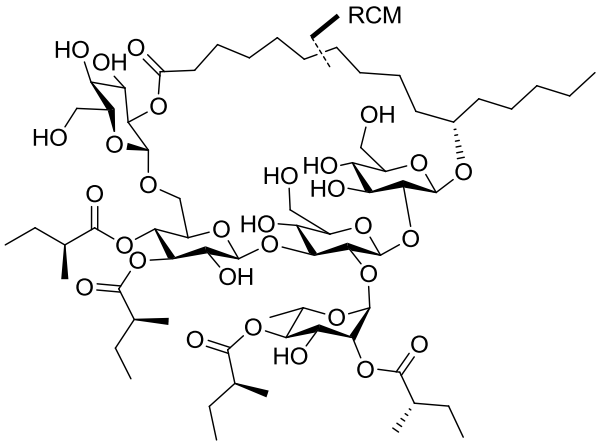
220 (a) K. Tatsuta, *J. Antibiot*. **2013**, *66*, 107; (b) N. M. Xavier, A. P. Rauter, *Pure Appl. Chem*. **2012**, *84*, 803; (c) D. C. Myles, *Curr. Opin. Biotechnol.* **2003**, *14*, 627; (d) S. Alvarez-Elcoro, J. D. C. Yao, en *Macrolide Antibiotics*, S. Ömura, Ed., Elsevier Science USA, **2002**, cap. 7, pp 363-402.

Sin embargo, este tipo de macrociclos no sólo poseen actividad antibiótica, también se ha descubierto su actividad como antivirales, anticancerígenos, antifúngicos, antiparasitarios o antiinflamatorios entre otras.[221]

La obtención de este tipo de azúcares macrocíclicos suele realizarse mediante reacciones de metátesis de cierre de anillo. El excelente rendimiento y gran perfil de aplicación de estas reacciones queda patente en la química de carbohidratos en la que se convierten en pasos fundamentales para la síntesis de glucósidos macrocíclicos. Ejemplos de esto son las síntesis de la tricolorina G o la woodrosina I llevadas a cabo en el grupo de Fürstner (Figura I.11).[222]



Tricolorina G



Woodrosina I

Figura I.11

I.1.2.4. IMPORTANCIA DE LOS CARBAZOLES

El esqueleto de carbazol fue descrito por primera vez en el año 1872 por Graebe y Glaser, que obtuvieron el 9*H*-carbazol de la fracción antracénica del destilado de alquitrán de hulla.[223] No fue hasta noventa años más tarde cuando se descubrieron las propiedades

---

221 (a) E. M. Driggers, S. P. Hale, J. Jinbo Lee, N. K. Terrett, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2008**, *7*, 608; (b) S. André, F. Sansone, H. Kaltner, A. Casnati, J. Kopitz, H.-J. Gabius, R. Ungaro, *ChemBioChem*, **2008**, *9*, 1649; (c) B. B. Metaferia, L. Chen, H. L. Baker, X.-Y. Huang, C. A. Bewley, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2434; (d) A. Fürstner, *Eur. J. Org. Chem*. **2004**, 943.

222 (a) A. Fürstner, F. Jeanjean, P. Razon, C.Wirtz, R. Mynott, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 320; (b) A. Fürstner, F. Jeanjean, P. Razon, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41,* 2097; (c) Fürstner, T. Müller, *J. Am. Chem. Soc*. **1999**, *121*, 7814.

223 C. Graebe, C. Glaser, *Ber. Dtsch. Chem. Ges*. **1872**, *5*, 12.

antimicrobianas de la murrayanina, aislada de la planta *Murraya koenigii*,[224] lo que fue el primer paso de un gran número de estudios y un enorme desarrollo en la química de carbazoles.[225] Entre los numerosos productos naturales que contienen el esqueleto de carbazol, existen algunos carbazoles interesantes que presentan una funcionalidad alílica, tal es el caso de la carquinostatina A, una sustancia protectora de las células neuronales que también tiene actividad inhibidora de radicales (Figura I.12)

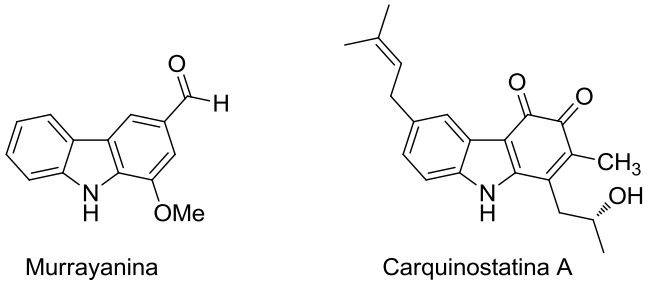


Figura I.12

En concreto, aquí describiremos la importancia de los bis-carbazoles, que contienen en su estructura dos unidades de carbazol. La mayoría de los alcaloides bis-carbazólicos conocidos hasta la fecha se han aislado de las plantas de la familia *Rutacea*, concretamente de los géneros *Murraya* y *Clausena*. Generalmente, estos bis-carbazoles coexisten con los carbazoles monoméricos en la planta. El primer bis-carbazol que fue aislado fue la bismurrayafolina B en 1983 por Furuyawa y col.[226] y no fue hasta el año 1995 cuando Bringmann y col. descubrieron la actividad antiplasmódica del 2,2'-bis(1-hidroxi-3-metilcarbazol) **I**, un carbazol de origen sintético.[227] Posteriormente, se han sintetizado o aislado de fuentes naturales numerosos bis-carbazoles que presentan actividad biológica. Entre ellos se pueden destacar el 3,3′-[oxibis(metilen)]-bis(9-metoxi-9*H*-carbazol) **II** que

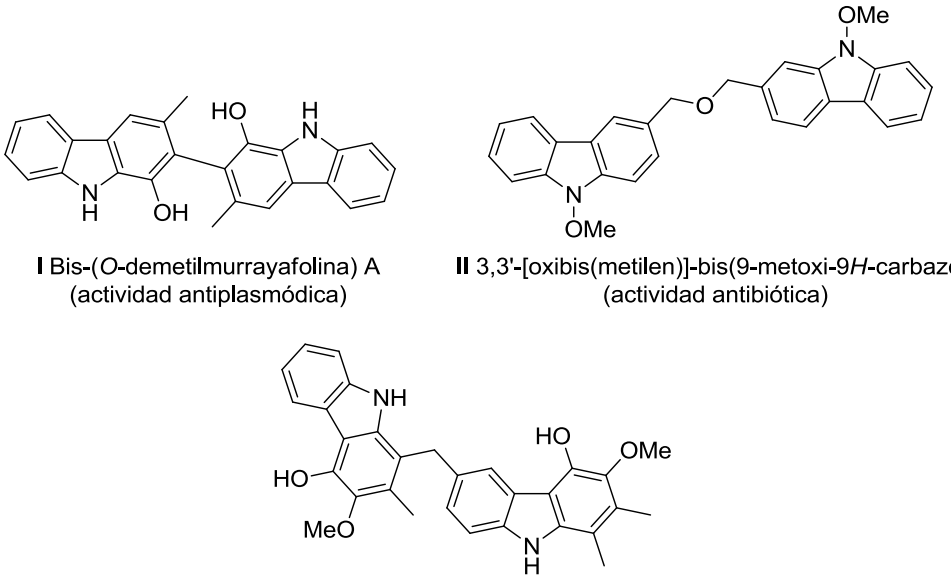
[224] (a) D. P. Chakraborty, B. K. Barman, P. K. Bose, *Tetrahedron,* **1965**, *21*, 681; (b) K. C. Das, D. P. Chakraborty, P. K. Bose*, Experientia,* **1965**, *21*, 340; (c) D. P. Chakraborty, B. K. Barman, P. K. Bose*, Sci. Cult*. **1964**, *30*, 445.

[225] Para algunas revisiones, véanse: (a) A. W. Schmidt, K. R. Reddy, H.-J. Knölker, *Chem. Rev*. **2012**, *112*, 3193; (b) T. A. Choi, R. Czerwonka, R. Forke, A. Jäger, J. Knöll, M. P. Krahl, T. Krause, K. R. Reddy, S. G. Franzblau, H.-J. Knölker, *Med. Chem. Res*. **2008**, *17*, 374; (c) H.-J. Knölker, K. R. Reddy, *Chem. Rev*. **2002**, *102*, 4303.

[226] H. Furukawa, T.-S. Wu, T. Ohta, *Chem. Pharm. Bull*. **1983**, *31*, 4202.

[227] G. Bringmann, A. Ledermann, G. Francois, *Heterocycles,* **1995**, *40*, 293.

muestra una potente actividad antibiótica contra bacterias Gram-negativas y hongos o el bis-carbazol **III**, que presenta actividad contra la malaria y la tuberculosis (Figura I.13).[228]



I Bis-(*O*-demetilmurrayafolina) A (actividad antiplasmódica)

II 3,3'-[oxibis(metilen)]-bis(9-metoxi-9*H*-carbazol) (actividad antibiótica)

III (actividad antimalárica y antituberculosis)

Figura I.13

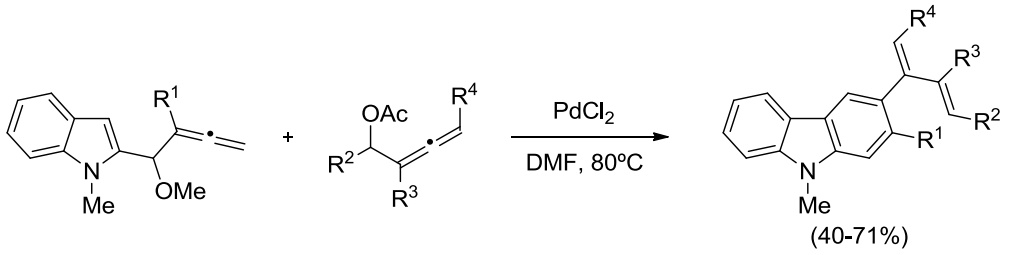
Por otro lado, los bis-carbazoles tienen interesantes propiedades físicas que los hacen atractivos en el campo de la ciencia de materiales. Presentan aplicaciones para la fabricación de diodos, células solares, células fotovoltaicas o sensores, así como interesantes propiedades conductoras y de fotoluminiscencia.[229]

---

228 (a) Véase ref. 225a; (b) C. Ito, M. Itoigawa, K. Nakao, T. Murata, N. Kaneda, H. Furukawa, *J. Nat. Med.* **2012**, *66*, 357; (c) C. Börger, M. P. Krahl, M. Grumer, O. Kataeva, H.-J. Knöler, *Org. Biomol. Chem*. **2012**, *10*, 5189; (d) C. Intaraudom, P. Rachtawee, R. Suvannakad, P. Pittayakhajonwut, *Tetrahedron*, **2011**, *67*, 7593; (e) W. Maneerat, T. Ritthiwigrom, S. Cheenpracha, U. Prawat, S. Laphookhieo, *Tetrahedron Lett*. **2011**, *52*, 3303; (f) M. M. Rahman, A. I. Gray, *Phytochemistry,* **2005**, *66*, 1601.

229 Para algunos ejemplos recientes, véanse: (a) B. R. Kaafarani, A. O. El-Ballouli, R. Trattnig, A. Fonari, S. Sax, B. wex, C. Risko, R. S. Khnayzer, S. Barlow, D. Patra, T. V. Timofeeva, E. J. W. List, J.-L. Brédas, S. R. Marder, *J. Mater. Chem. C*, **2013**, *1*, 1638; (b) F. Jin, B. Chu, W. Li, Z. Su, B. Zhao, T. Zhang, X. Yan, Y. Gao, H. Wu, C. S. Lee, J. Zhu, H. Pi, J. Wang, *Organic Electronics*, **2013**, *14*, 1130; (c) S. H. Jeong, J. Y. Lee, *Synthetic Metals*, **2013**, *172*, 1; (d) H.-P. Shi, J.-X. Dai, L. Xu, L.-W. Shi, L. Fang, S.-M. Shuang, C. Dong, *Org. Biomol. Chem*. **2012**, *10*, 3852; (e) C. Maeda, T. Yoneda, N. Aratani, M.-C. Yoon, J. M. Lim, D. Kim, N. Yoshioka, A. Osuka*, Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5691; (f) N. Ahmed, I. Geronimo, I.-C. Hwang, N. J. Singh, K. S. Kim, *Chem. Eur. J*. **2011**, *17*, 8542; (g) T. Daeneke, T.-H. Kwon, A. B. Holmes, N. W. Duffy, U. Bach, L. Spiccia, *Nature Chem*. **2011**, *3*, 211; (h) X. Tian, H. Sun, Y. Yuan, J. Lin, L. Liang, Y. Che, *Tetrahedron*, **2010**, *66,* 9456.

Existen un gran número de métodos para la síntesis de carbazoles.[230] Sin embargo, sólo recientemente se han desarrollado las síntesis de este tipo de compuestos utilizando alenos.[231] En concreto, en nuestro grupo de investigación, se ha llevado a cabo la preparación de carbazoles partiendo de alenoles indólicos a través de una reacción de carbociclación/acoplamiento cruzado, en la que se producía además el acoplamiento con una molécula de acetato α-alénico (Esquema I.128).[232]



Esquema I.128

I.1.2.5. IMPORTANCIA DE LOS PIRANOS

El anillo de pirano está presente en una amplia variedad de productos naturales y compuestos relevantes desde el punto de vista biológico.[233] En concreto, existen numerosas estructuras derivadas de pirano que contienen un grupo hidroxialquilo en la posición contigua al oxígeno.[234] Ejemplos notables de estos compuestos incluyen el antifúngico

---

230 Para algunas revisiones, véanse: (a) N. Yoshikai, Y. Wei, *Asian J. Org. Chem.* **2013**, *2*, 466; (b) I. Bauer, H.-J. Knölker, *Top. Curr. Chem*. **2012**, *309,* 203; (c) H.-J. Knölker, *Chem. Lett*. **2009**, *38*, 8; (d) H.-J. Knölker, *Toc. Curr. Chem*. **2005**, *244*, 115.

231 (a) Véanse referencias 112 y 126; (b) Y. Qiu, D. Ma, C. Fu, S. Ma, *Org. Biomol. Chem*. **2013**, *11*, 1666; (c) W. Kong, C. Fu, S. Ma, *Org. Biomol. Chem*. **2012**, *10*, 2164; (d) W. Kong, Y. Qiu, X. Zhang, C. Fu, S. Ma, *Adv. Synth. Catal*. **2012**, *354*, 2339.

232 B. Alcaide, P. Almendros, J. M. Alonso, I. Fernández, *Chem. Commun*. **2012**, *48*, 6604.

233 Para algunas revisiones, véanse: (a) P. A. Clarke, S. Santos, *Eur. J. Org. Chem*. **2006**, 2045; (b) M. M. Faul, B. E. Huff, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2407; (c) D. J. Faulker, *Nat. Prod. Rep*. **2000**, *17*, 7. Para un número especial, véase: (d) “Strategies for the synthesis of Tetrahydropyran-containing natural products”, *Tetrahedron,* **2011**, *97*, Issues 27-28.

234 Para algunos ejemplos, véase: (a) W. Zander, H. Irschik, H. Augustiniak, M. Herrmann, R. Jansen, H. Steinmetz, K. Gerth, W. Kessler, M. Kalesse, G. Höfle, R. Müller, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 6264; (b) K. Sugahara, Y. Kitamura, M. Murata, M. Satake, K. Tachibana, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 3131; (c) K. J. Hale, S. Manaviazar, J. George, *Chem. Commun*. **2010**, *46*, 4021; (d) J. Peng, A. R. Place, W. Yoshida, C. Anklin, M. T. Harmann, *J. Am. Chem. Soc*. **2010**, *132,* 3277; (e) N. Hanif, O. Ohno, M. Kitamura, K. Yamada, D. Uemura, *J. Nat. Prod.* **2010**, *73*, 1318; (f) R. M. Van Wagoner, J. R. Deeds, A. O. Tatters, A. R. Place, C. R. Tomas, J. L. C. Wright, *J. Nat. Prod*. **2010**, *73*, 1360; (g) T. Watanabe, T. Imaizumi, T. Chinen, Y. Nagumo, M.

amfidinol 3, la familia del tiomarinol, con propiedades antibióticas, el fármaco para el tratamiento de la diabetes tipo 2 canagliflocina y el fármaco contra la hipertensión nebivolol (Figura I.14).[235]

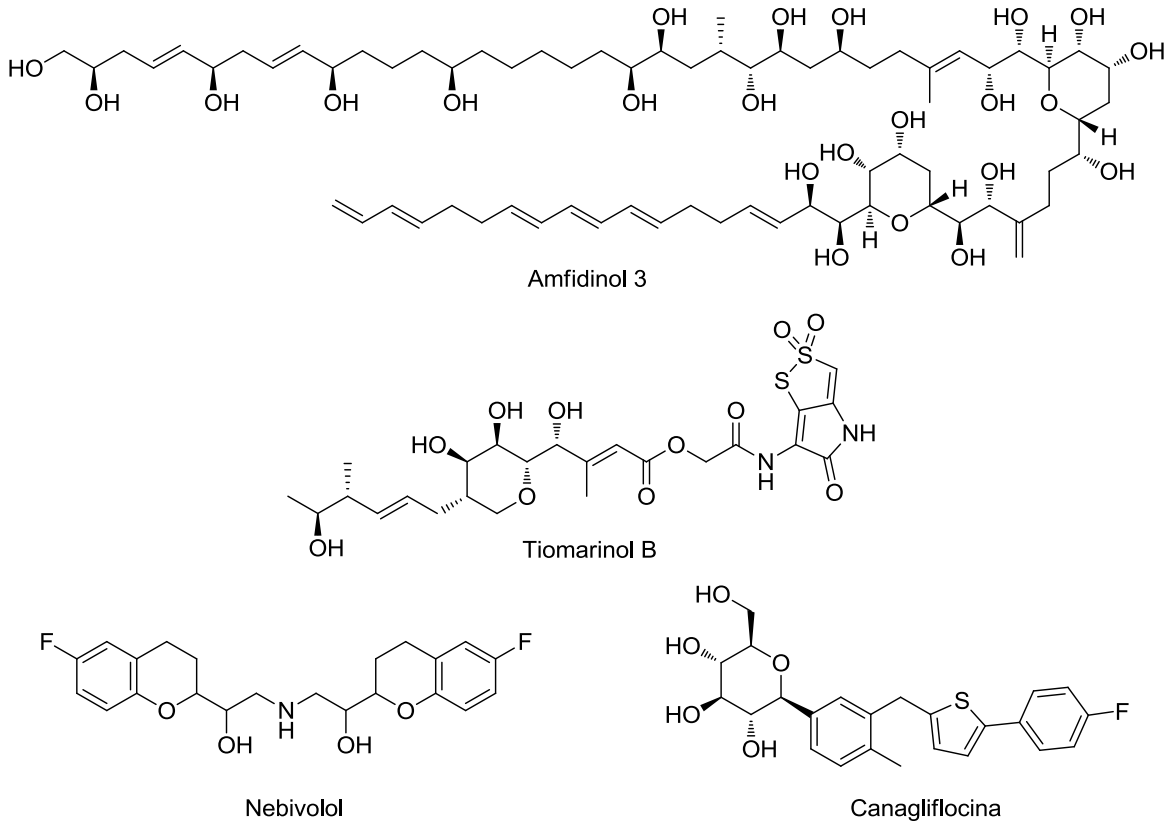


Figura I.14

Por otro lado, también son de importancia los derivados de dihidropirano. En concreto, entre las estructuras derivadas de 3,6-dihidropirano se pueden destacar algunas como la laumalida, un agente estabilizante de microtúbulos, la aspergilida C, que presenta actividad citotóxica o la jerangolida D, un agente antifúngico (Figura I.15).[236]

Shibuya, T. Usui, N. Kanoh, Y. Iwabuchi, *Org. Lett*. **2010**, *12*, 1040; (h) M. Kita, O. Ohishi, K. Konishi, M. Kondo, T. Koyama, M. Kitamura, K. Yamada, D. Uemura, *Tetrahedron*, **2007**, *63,* 6241.

235 (a) Y. Manabe, M. Ebine, N. Matsumori, M. Murata, T. Oishi, *J. Nat. Prod*. **2012**, *75*, 2003; (b) A. C. Murphy, D. Fukuda, Z. Song, J. Hothersall, R. J. Cox, C. L. Willis, C. M. Thomas, T. J. Simpson, *Angew. Chem. Int. Ed*. **2011**, *50*, 3271; (c) S. Nomura, S. Sakamaki, M. Hongu, E. Kawanishi, Y. Koga, T. Sakamoto, Y. Yamamoto, K. Ueta, H. Kimata, K. Nakayama, M. Tsuda-Tsukimoto, *J. Med. Chem*. **2010**, *53*, 6355; (d) C. L. Gray, U. A. Ndefo, *Am. J. Health-Syst. Pharm.* **2008**, *65*, 1125.

236 (a) H. Miyabe, O. Miyata, T. Naito, En *Heterocycles in Natural Product Synthesis*, K. C. Majumdar, S. K. Chattopadhyay, Eds. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co, **2011**, cap. 5, pp 153-186; (b) J. Mulzer, E. Öhler, V. S. Enev, M. Hanbauer, *Adv. Synth. Catal*. **2002**, *344*, 576.

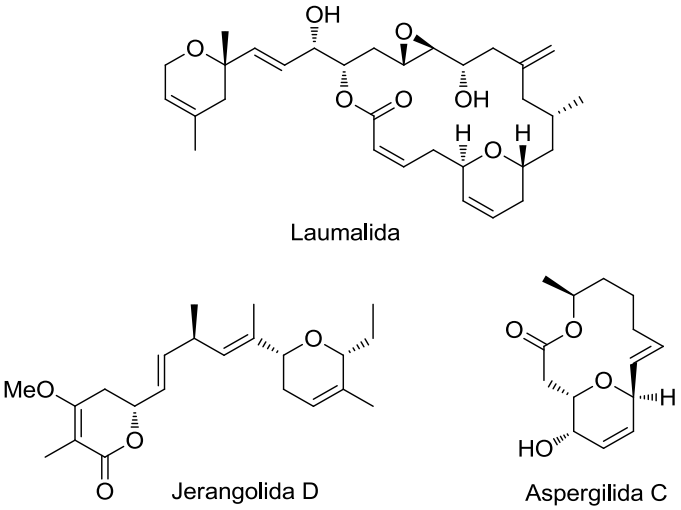
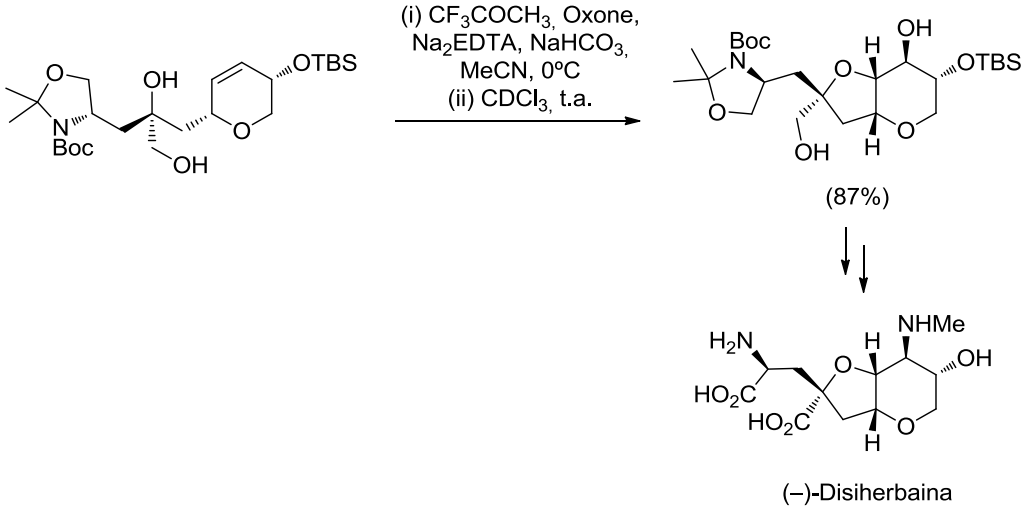


Figura I.15

Los 3,6-dihidropiranos son también intermedios sintéticos versátiles.[237] Un ejemplo interesante es la síntesis total realizada en el grupo de Kang y col. de la (–)-disiherbaina, un producto natural con variadas actividades farmacológicas. Partiendo de un precursor dihidropiránico llevaron a cabo una reacción de epoxidación, seguida de ciclación por ataque de uno de los grupos hidroxilo al epóxido formado. Así, obtuvieron una estructura bicíclica con el mismo esqueleto que la molécula de (–)-disiherbaina (Esquema I.129).[238]

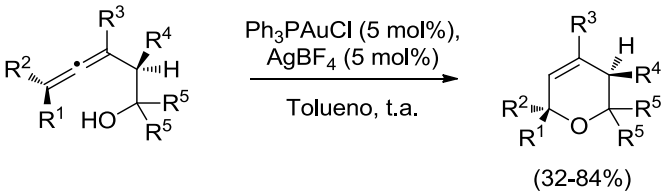


Esquema I.129

237 Para algunos ejemplos recientes, véanse: (a) P. E. Gormisky, M. C. White, *J. Am. Chem. Soc*. **2011**, *133*, 12584; (b) M. R. Medeiros, R. S. Narayan, N. T. McDougal, S. E. Schaus, J. A. Porco Jr., *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3222; (c) L. F. Tietze, N. Rackelmann, *Pure Appl. Chem*. **2004**, *76*, 1967.

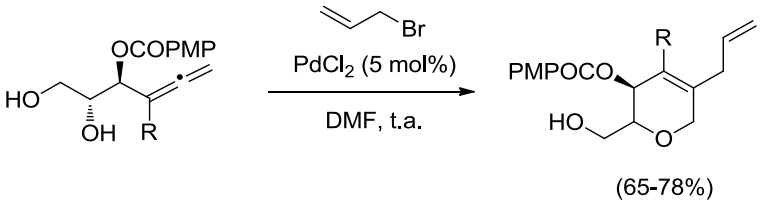
238 N. C. Celindro, T. W. Kim, S. H. Kang, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 6295.

La preparación de este tipo de ciclos de seis eslabones puede llevarse a cabo facilmente mediante un variado número de métodos,[239] algunos de los cuales utilizan alenos como materiales de partida.[240] Por ejemplo, Krause y col. han descrito la preparación de 3,6-dihidropiranos por cicloisomerización 6-*endo* de β-hidroxialenos enantiopuros catalizada por sales de oro (Esquema I.130).[241]



Esquema I.130

En nuestro grupo de investigación se ha llevado a cabo la síntesis de anillos de 3,6-dihidropirano a partir de β,γ-alenildioles por reacción de heterociclación catalizada por paladio y en presencia de bromuros de alilo (Esquema I.131).[242]



Esquema I.131

239 Para algunas revisiones, véanse: (a) M. G. Núñez, P. García, R. F. Moro, D. Díez, *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 2089; (b) I. Larrosa, P. Romea, F. Urpí, *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 2683.

240 Para algunos ejemplos, véanse: (a) R. Kotikalapudi, K. C. K. Swamy, *Tetrahedron*, **2013**, *69*, 8002; (b) H.-Q. Luo, X.-H. Hu, T.-P. Loh, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1041; (c) B. Gockel, N. Krause, *Eur. J. Org. Chem*. **2010**, 311; (d) X.-H. Hu, F. Liu, T.-P. Loh, *Org. Lett*. **2009**, *11*, 1741; (e) X. Cheng, X. Jiang, Y. Yu, S. Ma, *J. Org. Chem*. **2008**, *73*, 8960; (f) X. Jiang, S. Ma, *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 7589; (g) X. Jiang, S. Ma, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11600; (h) V. K. Brel, V. K. Belsky, A. I. Stash, V. E. Zavodnik, P. J. Stang, *Eur. J. Org. Chem*. **2005**, 512; (i) S. Ma, W. Gao, *J. Org. Chem*. **2002**, *67*, 6104.

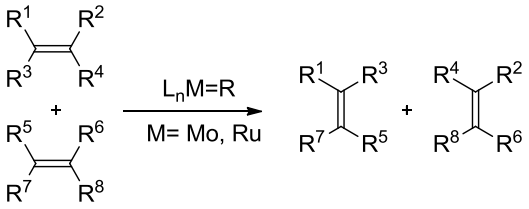
241 Véase referencia 56.

242 Véase referencia 59.

I.1.3. REACCIONES DE METÁTESIS

En el año 2005, la Real Academia de Ciencias de Suecia otorgó el premio Nobel de Química al francés Yves Chauvin y a los norteamericanos Robert H. Grubbs y Richard R. Schrock por su trabajo de investigación en metátesis de olefinas.[243] Las contribuciones de los laureados tienen actualmente una amplia aplicación en la industria química, y cada día abren nuevas oportunidades para la producción a gran escala de fármacos, plásticos y otros materiales. Su preparación a través de esta metodología resulta más limpia desde el punto de vista medioambiental.

En los últimos años, la reacción de metátesis de olefinas ha atraído la atención general como un método versátil en la formación de enlaces carbono–carbono.[244] La metátesis es una reacción en la que los átomos de carbono de dos olefinas se intercambian entre sí (Esquema I.132), y está catalizada por un complejo de un metal de transición (generalmente de Mo o Ru) del tipo $L_nM{=}R$.[245]



Esquema I.132

---

243 (a) Y. Chauvin, *Angew. Chem. Int. Ed*. **2006**, *45*, 3741; (b) R. R. Schrock, *Angew. Chem. Int. Ed*. **2006**, *45*, 3748; (c) R. H. Grubbs, *Angew. Chem. Int. Ed*. **2006**, *45*, 3760.

244 Para algunas revisiones, véanse: (a) A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed*. **2013***, 52*, 2794, (b) J. I. du Toit, C. G. C. E. Sittert, H. C. M. Vosloo, *J. Organomet. Chem*. **2013**, *738*, 76; (c) S. Kotha, M. K. Dipak, *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 397; (d) A. H. Hoveyda, A. R. Zhugralin, *Nature*, **2007**, *450*, 243; (e) R. H. Grubbs. *Tetrahedron.* **2004**, *60,* 7117; (f) A. M. Rouhi. *Chemical & Engineering News.* **2002,** *80,* 29*;* (g) H. S. Eleuterio. *Journal of Molecular Catalysis.* **1991**, *65,* 55. (h) R. R. Schrock*. Accounts of Chemical Research.* **1990**, *23,* 158; (i) N. Calderon. *Accounts of Chemical Research.* **1972**, *5,* 127.

245 Para revisiones sobre los catalizadores de la metátesis, véanse: (a) R. Schrock, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 5529; (b) E. B. Anderson, M. R. Buchmeiser, *Synlett,* **2012**, *23,* 185; (c) G. C. Vougioukalakis, R. H. Grubbs. *Chem. Rev.* **2010,** *110,* 1746; (d) I. Dragutan, V. Dragutan, P. Filip. *Arkivoc.* **2005**, *x*, 105; (e) A. H. Hoveyda, D. G. Gillingham, J. J. Van Veldhuizen, O. Kataoka, S. B. Garber, J. S. Kingsbury, J. P. A. Harrity, *Org. Biomol. Chem*. **2004**, *2*, 8; (f) R. R. Schrock, A. H. Hoveyda, *Angew. Chem. Int. Ed*. **2003**, *42*, 4592; (g) M. Tina, R. H. Grubbs, *Acc. Chem. Res*. **2001,** *34*, 18. Para revisiones sobre carbenos de rutenio en reacciones diferentes de la metátesis. Véanse: (h) B. Alcaide, P. Almendros, A. Luna, *Chem. Rev*. **2009**, *109*, 3817; (i) B. M. Trost, M. U. Frederiksen, M. T. Rudd, *Angew. Chem. Int. Ed*. **2005**, *44*, 6630; (j) B. Alcaide, P. Almendros, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 1258.

Robert H. Grubbs y Richard R. Schrock han desarrollado los catalizadores que dan mejores resultados en las reacciones de metátesis. Los catalizadores más utilizados actualmente son los carbenos de rutenio o molibdeno que se muestran en la Figura I.16. [246]

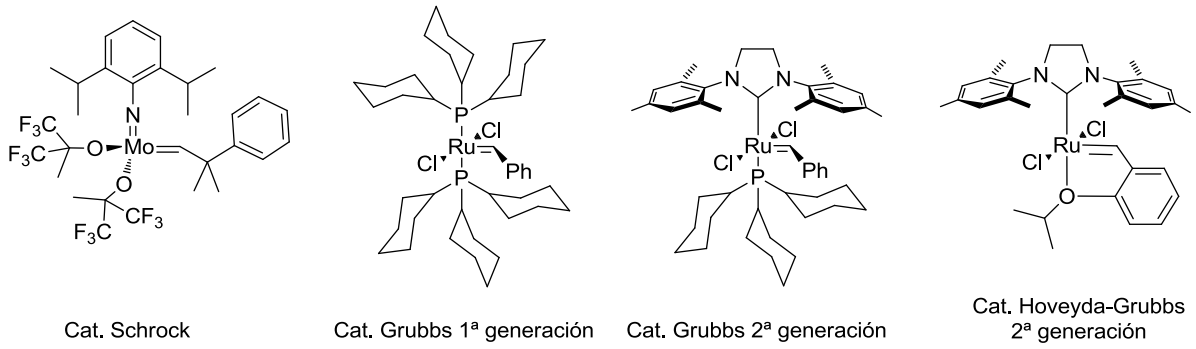


Figura I.16

El mecanismo que rige las reacciones de metátesis ha sido intensamente estudiado con el fin de entender mejor el comportamiento de la misma. Así, en el año 1971, Chauvin[247] propuso el primer mecanismo para la reacción de metátesis, que sigue vigente hoy en día. Posteriormente, un exhaustivo estudio mecanístico por parte de los grupos de Grubbs,[248] Casey,[249] y Katz[250] entre otros, permitió encontrar evidencias experimentales que apoyaban la propuesta inicial de Chauvin (Esquema I.133).

---

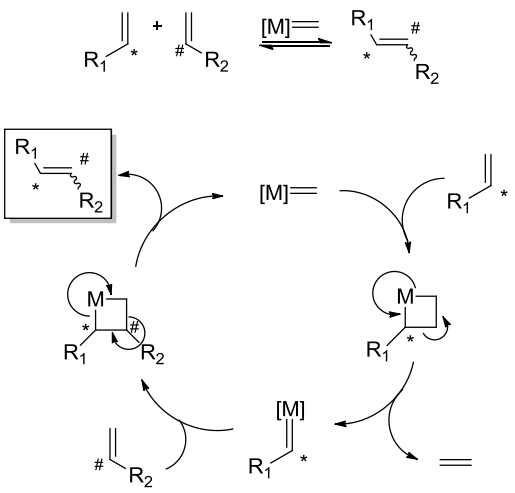
246 Para referencias sobre el carbeno de Schrock: (a) R. R. Schrock, *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 8141; (b) R. R. Schrock, J. S. Murdzek, G. C. Bazan, J. Robins, M. DiMare, M. O'Regan, *J. Am. Chem. Soc*. **1990**, *112*, 3875; (c) R. R. Schrock. *Acc. Chem. Res.* **1986**, *19*, 342. Para referencias sobre los catalizadores de Grubbs: (d) T. M. Trnka, J. P. Morgan, M. S. Sanford, T. E. Wilhelm, M. Scholl, T.-L. Choi, S. Ding, M. W. Day, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc*. **2003**, *125,* 2546; (e) W. A. Herrmann*, Angew. Chem., Int. Ed*. **2002**, *41*, 1290;; (f) M. Scholl, S. Ding, C. W. Lee, R. H. Grubbs, *Org. Lett*. **1999**, *1*, 953; (g) P. Schwab, R. H. Grubbs, J. W. Ziller, *J. Am. Chem. Soc*. **1996**, *118*, 100; (h) P. Schwab, M. B. France, J. W. Ziller, R. H. Grubbs, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl*. **1995**, *34*, 2039. Para referencias sobre el catalizador de Hoveyda-Grubbs: (i) S. B. Garber, J. S. Kingsbury, B. L. Gray, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc*. **2000**, *122*, 8168; (j) J. S. Kingsbury, J. P. A. Harrity, P. J. Bonitatebus, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc*. **1999**, *121*, 791.

247 J. L. Hérisson, Y. Chauvin. *Makromol. Chem*. **1971**, *141*, 161.

248 (a) R. H. Grubbs, D. D. Carr, C. Hoppin, P. L Burk. *J. Am. Chem. Soc*. **1976**, *98*, 3478; (b) R. H. Grubbs, P. L. Burk, D. D. Carr. *J. Am. Chem. Soc*. **1975**, *97*, 3265.

249 C. P. Casey, T. J. Burkhardt. *J. Am. Chem. Soc*. **1974**, *96*, 7808.

250 T. J. Katz, J. McGinnis. *J. Am. Chem. Soc*. **1975**, *97*, 1592.



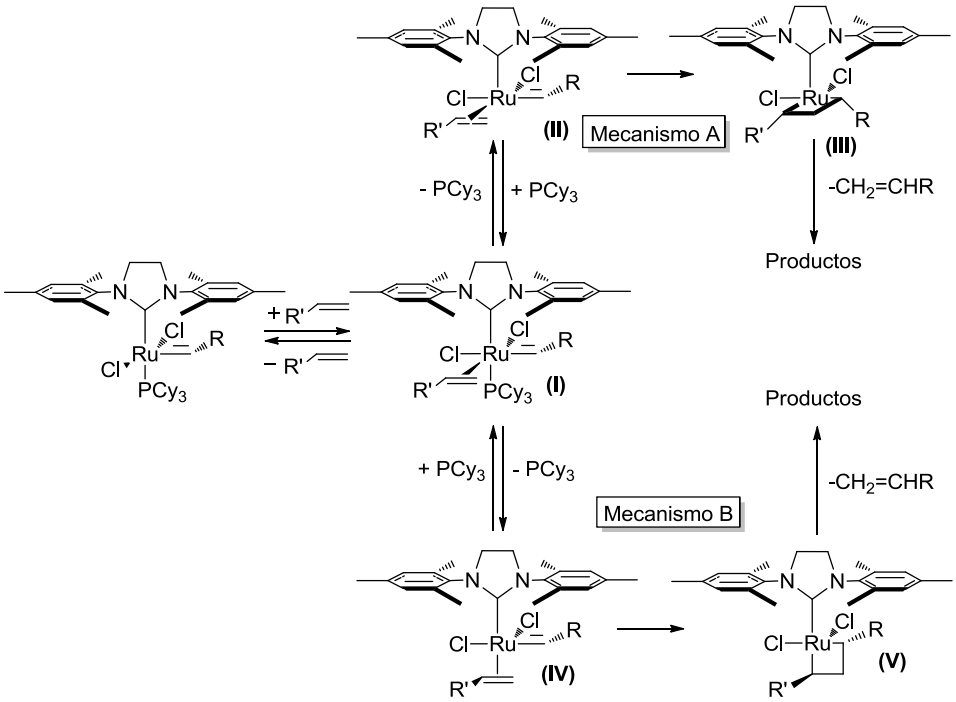
Esquema I.133

El mecanismo de la reacción comienza con la formación de un intermedio metalaciclobutano por una cicloadición [2+2] entre una olefina y la especie catalítica activa, un carbeno metálico. Varias cicloadiciones y cicloreversiones sucesivas pueden dar lugar a la formación de hasta 4 productos de reacción distintos en una metátesis cruzada de olefinas disustituidas. Tanto la estereoquímica como la regioquímica de la reacción están fuertemente influenciadas por factores estéricos y electrónicos.

Grubbs y col. llevaron a cabo un amplio estudio mecanístico con el objetivo de encontrar evidencias experimentales que permitieran racionalizar la influencia de cada sustituyente tanto en la etapa de iniciación, como en la estabilidad y reactividad de los catalizadores.[251] Basándose en los resultados experimentales, propusieron dos posibles caminos de reacción, que se muestran para el catalizador de Grubbs de segunda generación (aunque son extrapolables a los otros) en el Esquema I.134. En el primero de ellos (mecanismo **A**), el primer paso consiste en la coordinación de la olefina y el Ru (**I**) seguido de la disociación de un ligando fosfina (**II**), y de la rotación de la agrupación alquilideno de forma que queda en disposición relativa *cis* con respecto a la olefina, formándose el rutenaciclobutano que retiene la configuración relativa *cis* (**III**); la cicloreversión de este intermedio conduce a los productos de reacción. El camino de reacción alternativo (mecanismo **B**) implica la disociación de un ligando fosfina a partir del complejo de coordinación (**I**), el reagrupamiento de la olefina en posición *trans* a la fosfina restante (**IV**), quien, tras la formación del metalaciclobutano, que retiene la disposición relativa *trans* (**V**), y posterior cicloreversión, generaría los productos de metátesis. La evidencia más clara que

251 E. L. Dias, S. T. Nguyen, R. H. Grubbs. *J. Am. Chem. Soc*. **1997**, *119*, 3887.

se deduce de estos estudios mecanísticos es que para que se produzca la actividad catalítica debe haber una disociación de la fosfina.



Esquema I.134

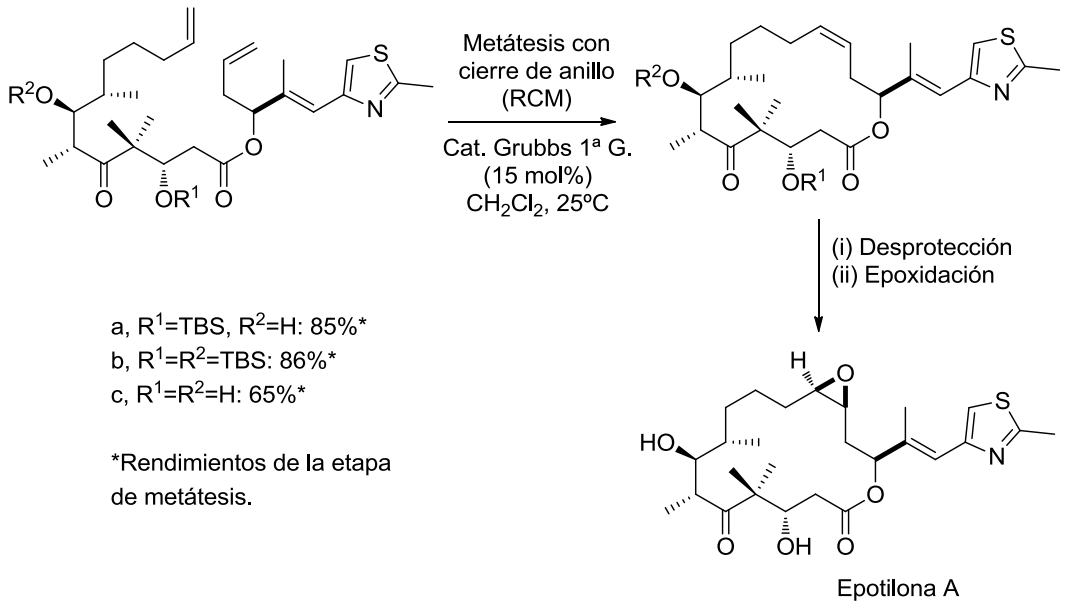
La más popular de todas las reacciones de metátesis entre los químicos orgánicos es la llamada metátesis de cierre de anillo (RCM) de diolefinas terminales. Numerosos productos naturales se han obtenido utilizando esta reacción en alguno de los pasos de su ruta de síntesis.[252]

Danishefsky y Nicolaou han utilizado estas reacciones en la síntesis total de las epotilonas A y B, que son fármacos antitumorales. La reacción de RCM permite la construcción del anillo macrocíclico de la estructura, al mismo tiempo que genera un doble enlace en la posición correcta del ciclo en la que posteriormente por oxidación se introducirá el grupo epóxido presente en la molécula de epotilona A (Esquema I.139).[253]

---

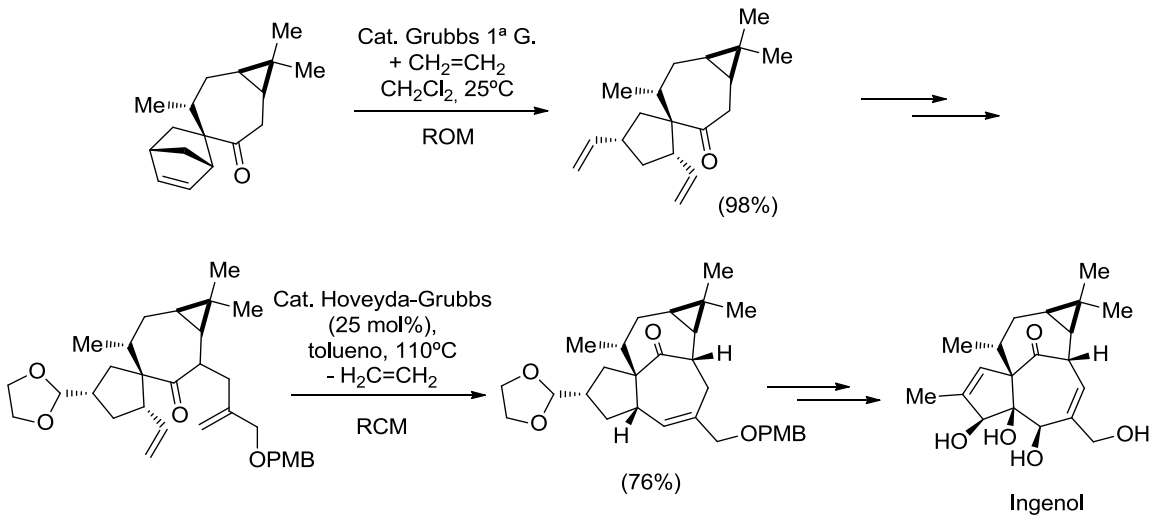
252 Para algunas revisiones, véanse: (a) J.-A. Richard, S. Y. Ng, D. Y.-K. Chen, en *Modern Tools for the Synthesis of Complex Bioactive Molecules*, cap. 5, J. Cossy, S. Arseniyadis, Eds., Jonh Wiley & Sons, **2012**, pp 155-188; (b) X. Lei, H. Li, *Top. Curr. Chem*. **2012**, *327*, 163; (c) A. Gradillas, J. Pérez-Castells, *Angew. Chem. Int. Ed*, **2006**, *45*, 6086; (d) K. C. Nicolaou, P. G. Bulger, D. Sarlah, *Angew. Chem. Int. Ed*. **2005**, *44*, 4490.

253 (a) A. Balog, D. Meng, T. Kamenecka, E. Bertinato, J. Sorensen, S. J. Danishefsky. *Angew Chem. Int. Ed. Engl.***1996,** *35*, 2801. (b) Yang, Z.; He, Y.; Vourloumis, D.; Vallberg, H., Nicolaou, K. C. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl*. **1997**, *36*, 166.



Esquema I.139

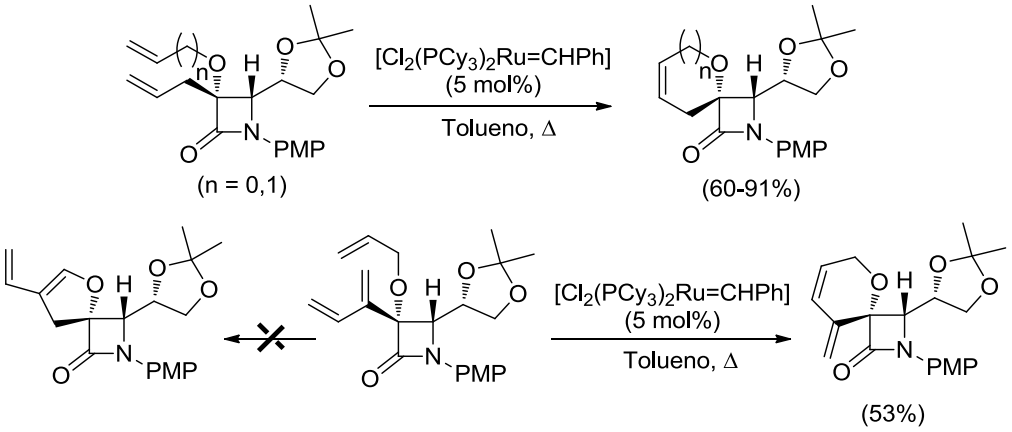
Otro ejemplo de interés es la síntesis de ingenol llevada a cabo por el grupo de Wood. El ingenol es un producto antitumoral de origen natural que posee muchas funciones oxigenadas y una estereoquímica *trans* en el sistema bicíclico formado por el puente de cetona. En este caso, un precursor diénico obtenido casi cuantitativamente por una reacción de apertura de anillo por metátesis cruzada se transformó para dar otro dieno, y éste originó, a través de una segunda reacción de metátesis, esta vez con cierre de anillo, un precursor de ingenol muy próximo a su estructura (Esquema I.140).[254]



Esquema I.140

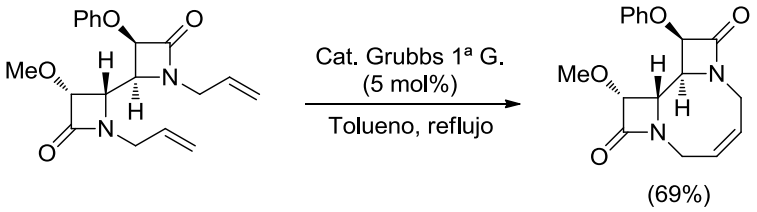
254 A. Nickel, T. Maruyama, H. Tang, P. D. Murphy, V. Greene, N. Yusuff, J. L. Wood. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 16300.

La aplicabilidad de las reacciones de metátesis no sólo se limita a la síntesis de productos naturales. Nuestro grupo de investigación ha llevado a cabo la síntesis de nuevas β-lactamas espirocíclicas utilizando reacciones de metátesis de cierre de anillo.[255] Partiendo de β-lactamas diénicas o triénicas se realizaron las reacciones de cierre de anillo por metátesis (RCM) con catalizadores de Grubbs (Esquema I.141).



Esquema I.141

También se logró la síntesis de β-lactamas tricíclicas fusionadas por metátesis de cierre de anillo utilizando carbenos de Grubbs, esta vez partiendo de estructuras bis-β-lactámicas (Esquema I.142).[256]



Esquema I.142

Como se comentó anteriormente, se han descrito algunos ejemplos de síntesis de β-lactamas macrocíclicas por metátesis.[257] Entre ellos cabe destacar la síntesis de bis-β-lactamas macrocíclicas por metátesis de cierre de anillo con catalizadores de Grubbs de primera y segunda generación descrita en el grupo de Ibrahim.[258] Los macrociclos obtenidos se aislaron como mezclas de isómeros *E/Z* (Esquema I.143).

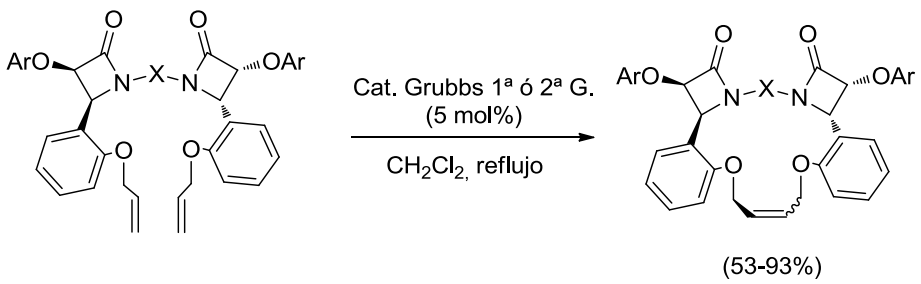
---

255 Véase referencia 103.

256 B. Alcaide, P. Almendros, J. M. Alonso, M. C. Redondo, *J. Org. Chem,* **2003**, *68*, 1426.

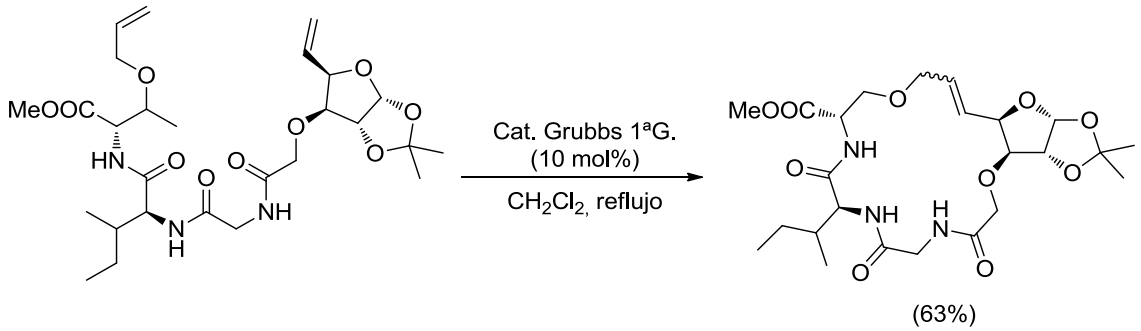
257 Véase referencia 208.

258 Y. A. Ibrahim, T. F. Al-Azemi, M. D. Abd El-Halim, E. John, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4305.



Esquema I.143

Por último, la reacción de metátesis de cierre de anillo es también de gran relevancia para la síntesis de azúcares macrocíclicos.[259] Un ejemplo de macrociclo híbrido entre azúcar y péptido se ha preparado por RCM en el grupo de Ray (Esquema I.144).[260]



Esquema I.144

Como en la mayoría de reacciones en Química Orgánica, el aspecto estereoquímico también tiene gran importancia en la metátesis. Concretamente hablamos de la configuración que puede adoptar el doble enlace que se forma durante la reacción de metátesis, que puede ser *Z* o *E*. Controlar la formación de uno u otro isómero es un aspecto crítico en campos como la farmacología.[261]

En principio, en una reacción de metátesis es posible la formación de hasta cuatro productos de reacción. Aunque la formación del isómero *E* está favorecida de manera espontánea por tener este isómero un menor impedimento estérico, lo que reduce su energía total, también se observa en ocasiones la formación del isómero *Z*, a lo que se suma el

---

259 A. Fürstner, P.W. Davies, *Chem. Commun*. **2005**, 2307.

260 A. Ray, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 3038.

261 Para algunas revisiones, véanse: (a) A. L. Gottumukkala, A. V. R. Madduri, A. J. Minnaard, *ChemCatChem*, **2012**, *4*, 462; (b) W.-Y. Siau, Y. Zhang, Y. Zhao, *Top. Curr. Chem.* **2012**, *327*, 33; (c) C. Copéret, *Beilstein J. Org. Chem.* **2011,** *7,* 13; (d) A. Córdova, R. Rios, *Angew. Chem. Int. Ed*, **2009**, *48,* 8827; (e) J. Prunet, *Angew. Chem. Int. Ed*, **2003**, *42*, 2826.

problema de la posible metátesis de homoacoplamiento, es decir, que las olefinas iniciales reaccionen consigo mismas y no sólo de forma cruzada (Figura I.17).[262]

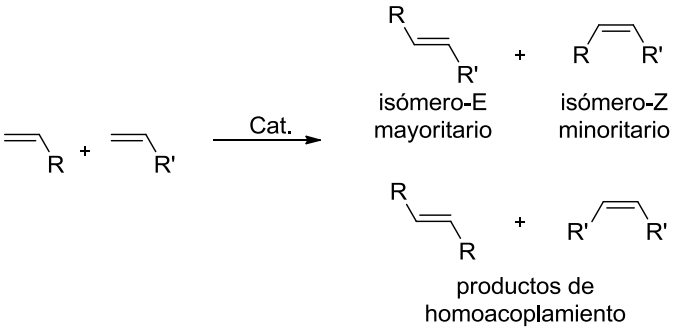


Figura I.17

Uno de los principales inconvenientes de la reacción de metátesis es dirigir la selectividad para la formación mayoritaria del isómero *Z*, ya que, con la excepción de la metátesis con cierre de anillo para formar anillos pequeños, en la que la formación del isómero *E* causa mucha tensión, este isómero o no se forma o se forma de manera minoritaria. Sólo en algunos casos, especialmente cuando uno de los alquenos de partida presenta un sustituyente con hibridación *sp*, se obtienen selectividades *Z* moderadas o buenas.[263]

Entre los primeros ejemplos de reacciones de metátesis con cierre de anillo en la que se consiguió selectivamente el isómero *Z*, destaca la reacción desarrollada por el grupo de Hoveyda para la síntesis total de la fluvirucina B. En este caso la macrociclación se consiguió utilizando el catalizador de Schrock (Esquema I.145).[264] Estudios más recientes sobre esta misma síntesis han demostrado que el catalizador juega un papel muy importante en la selectividad de la reacción, ya que la reacción de RCM realizada sobre un sustrato similar con el catalizador de Grubbs de segunda generación dio lugar a una mezcla *Z/E* en proporciones 1/1.2.[265]

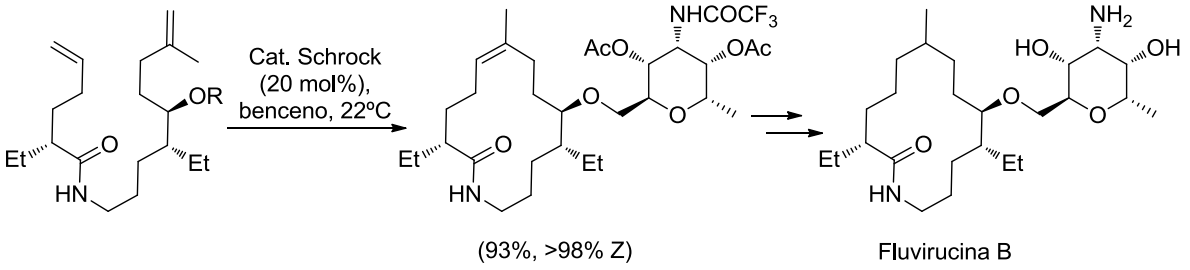
---

262 Para estudios sobre las razones de la formación preferente del isómero *E*, véanse: (a) N. Bahri-Laleh, R. Credendino, L. Cavallo. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011,** *7,* 40; (b) M. S. Sanford, J. A. Love, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc*. **2001**, *123*, 6543; (c) M. S. Sanford, M. Ulman, R. H. Grubbs. *J. Am. Chem. Soc*. **2001**, *123*, 749.

263 Para algunos ejemplos, véanse; (a) B. Kang, J. M. Lee, J. Kwak, Y. S. Lee, S. Chang, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7661; (b) S. Randl, S. Gessler, H. Wakamatsu, S. Blechert, *Synlett,* **2001**, 430; (c) W. E. Crowe, D. R. Goldberg, *J. Am. Chem. Soc*. **1995**, *117*, 5162.

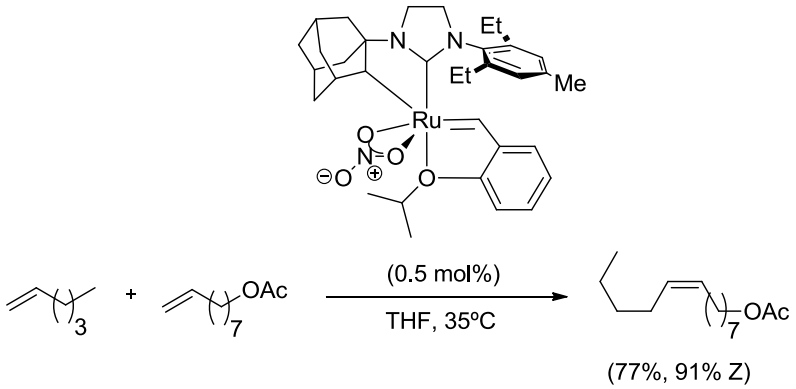
264 Z. Xu, C. W. Johannes, S. S, Salman, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc,* **1996**, *118*, 10926

265 E. Llácer, F. Urpí, J. Vilarrasa*, Org. Lett*. **2009**, *11,* 3198.



Esquema I.145

En cuanto a los catalizadores de rutenio, estudios recientes llevados a cabo por Grubbs demuestran que es posible conseguir una alta selectividad *Z* en reacciones de metátesis cruzada. Para ello, han sintetizado una serie de nuevos catalizadores de rutenio y los han ensayado con diferentes reacciones de homoacoplamiento y acoplamiento cruzado.[266] Un ejemplo es la síntesis que se muestra en el Esquema I.146.



Esquema I.146

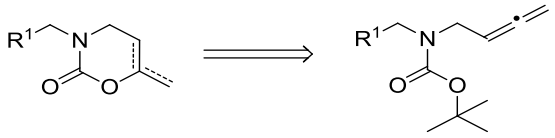
266 (a) B. K. Keitz, K. Endo, P. R. Patel, M. B. Herbert, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem .Soc*. **2012**, *134*, 693; (b) K. Endo, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc*. **2011**, *133*, 8525.

I.2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Como se ha comentado en los Antecedentes, la ciclación de alenos con un sustituyente nucleófilo presenta el inconveniente de la regioselectividad. Por ese motivo, el desarrollo de nuevos procesos que permitan controlar esa regioselectividad resulta sumamente importante. En el presente Capítulo abordaremos el estudio de diferentes reacciones de ciclación de alenos catalizadas por metales nobles, con un doble objetivo: controlar los modos de ciclación y conseguir estructuras cíclicas interesantes desde un punto de vista biológico.

I.2.1. REACCIÓN DE CICLACIÓN DE ALENIL-CARBAMATOS CATALIZADA POR ORO

Decidimos llevar a cabo el estudio de una nueva reacción de ciclación de alenil-carbamatos con el objetivo de preparar 1,3-oxazin-2-onas, estructuras interesantes desde un punto de vista biológico (Esquema I.147). Además, debido al interés que presentan las estructuras híbridas,[267] nos planteamos la preparación de híbridos de oxazinona con otros heterociclos interesantes, tales como indoles o β-lactamas.



Esquema I.147

I.2.1.1. PREPARACIÓN DE LOS ALDEHÍDOS PRECURSORES

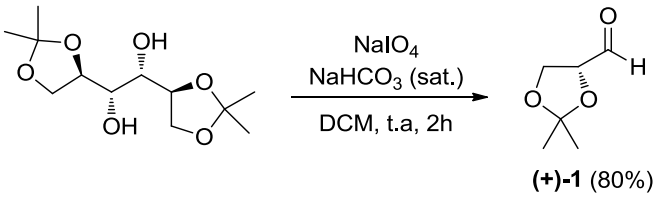
Como precursor directo para llevar a cabo la síntesis de las oxazinonas utilizamos los correspondientes alenil-carbamatos. La síntesis de éstos se realizó de diferentes maneras dependiendo del sustrato, pero partiendo en todos los casos de los correspondientes aldehídos.

Los aldehídos aromáticos utilizados fueron en todos los casos reactivos comerciales.

---

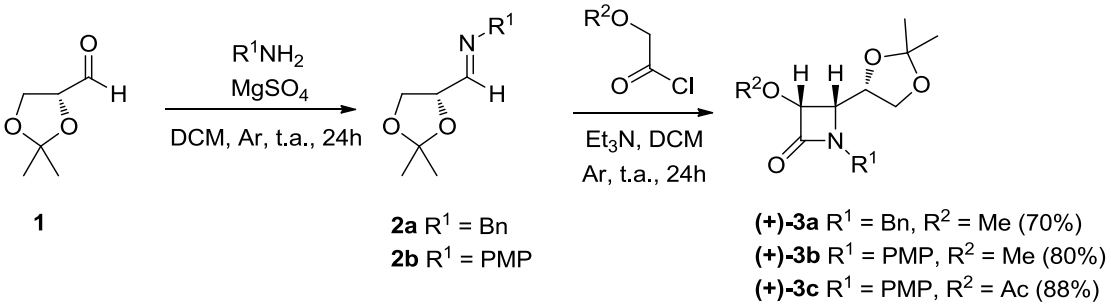
267 Para algunas revisiones. Véanse: (a) M.Decker, *Curr. Med. Chem.* **2011**, *18*, 1464; (b) S. B. Tsogoeva, *Mini-Rev. Med. Chem.* **2010**, *10*, 773; (c) B. Meunier, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 69; (d) L. F. Tietze, H. P. Bell, S. Chandrasekhar, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3996.

El (*R*)–2,3-*O*-isopropilidengliceraldehído (+)-**1** se obtuvo por ruptura oxidante del 1,2:5,6-di-*O*-isopropiliden-D-manitol con peryodato sódico en presencia de disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico (Esquema I.148).[268]



Esquema I.148

Los aldehídos β-lactámicos se obtuvieron a partir del (*R*)–2,3-*O*-isopropilidengliceraldehído (+)-**1**. En primer lugar se prepararon las iminas por reacción de este aldehído con la correspondiente amina en presencia de sulfato magnésico anhidro como agente deshidratante (Esquema I.149). Las acetónido β-lactamas enantioméricamente puras **3** se obtuvieron como enantiómeros *cis* a partir de las iminas **2**, por reacción de Staudinger con el cloruro de ácido correspondiente en presencia de Et_3N.[269]



Esquema I.149

En el caso de la 2-azetidinona **(+)-3c** el grupo acetilo de la posición 3 se sustituyó por un grupo metalilo. Esto se llevó a cabo en dos etapas, en primer lugar la desprotección del grupo acetilo por transesterificación con metóxido sódico en metanol para dar la 3-hidroxi-β-lactama (+)-**4**.[270] En segundo lugar, se llevó a cabo la funcionalización del grupo hidroxilo en condiciones de transferencia de fase, por reacción con bromuro de metalilo en

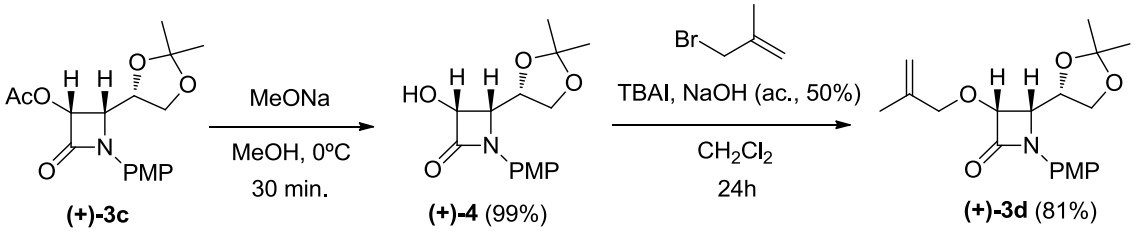
---

268 (a) D. I. MaGee, P. J. Silk, J. Wu, P. D. Mayo, K. Ryall, *Tetrahedron,* **2011**, *67*, 5329; (b) R. Azzouz, C. Fruit, L. Bischoff, F. Marsais, *J. Org. Chem,* **2008,** *73*, 1154.

269 Para el procedimiento de preparación de las 2-azetidinonas **3**, véase: (a) D. R. Wagle, C. Garai, J. Chiang, M. G. Monteleone, B. E. Kurys, T. W. Strohmeyer, V. R. Hedge, M. S. Manhas, A. K. Bose, *J. Org. Chem*. **1988**, *53*, 4227. Para alguna referencia sobre la estereoselectividad en la reacción de Staudinger, véanse: (a) L. Jiao, Y. Liang, J. Xu, *J. Am. Chem. Soc*. **2006**, *128*, 6060; (b) Ch. Niu, M. J. Millar, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 497.

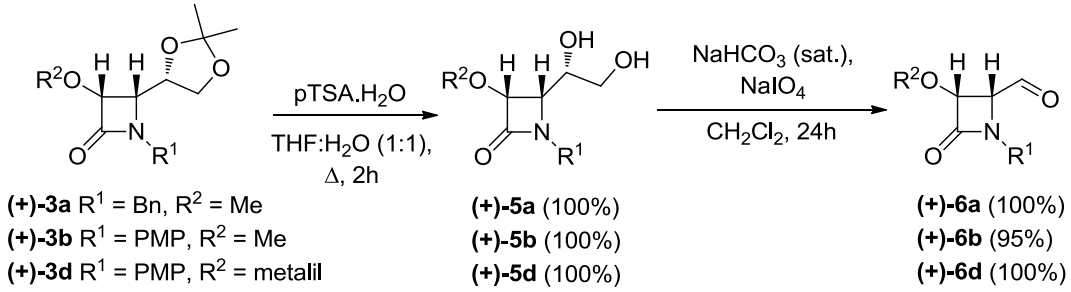
270 B. Alcaide, P. Almendros, C. Aragoncillo, R. Rodríguez-Acebes, *J. Org. Chem*. **2001**, *66*, 5208.

NaOH (ac, 50%), en diclorometano y en presencia de yoduro de tetrabutilamonio como agente de transferencia de fase, obteniéndose la β-lactama (+)-**3d** con buen rendimiento (Esquema I.150).



Esquema I.150

Las dihidroxi-β-lactamas **5** se obtuvieron por hidrólisis del grupo acetálico de las acetónido β-lactamas **3** en medio ácido acuoso. Se utilizó ácido *p*-toluensulfónico en un medio de THF/agua a reflujo para obtener cuantitativamente los dioles **5**, que se utilizaron directamente para la siguiente etapa. La ruptura oxidante con peryodato sódico en un medio tamponado con bicarbonato sódico en diclorometano proporcionó, finalmente, los aldehídos **6** con excelentes rendimientos (Esquema I.151).[271]



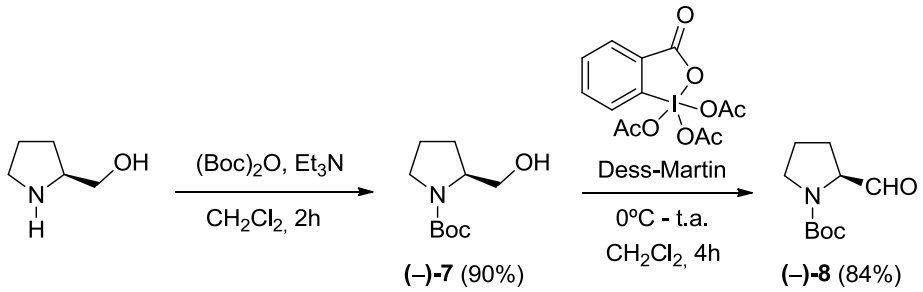
Esquema I.151

Por otro lado, se sintetizó el aldehído (–)-**8** derivado del (*S*)-prolinol. Para ello, el grupo NH del (*S*)-prolinol se protegió como carbamato con anhídrido de *terc*-butoxicarbonilo en presencia de trietilamina y diclorometano como disolvente a 0ºC. Así se obtuvo el compuesto (–)-**7**, que posteriormente se sometió a una oxidación con el peryodinano de Dess-Martin, obteniéndose el aldehído (–)-**8** con buen rendimiento (Esquema I.152).[272]

---

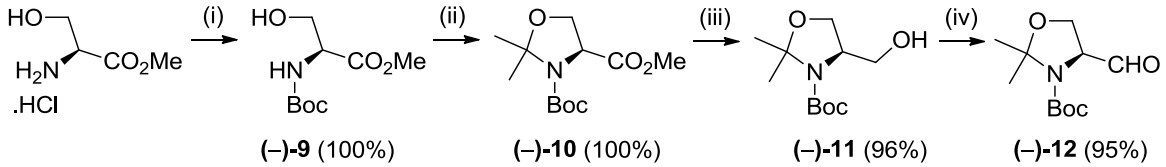
271 (a) A. K. Bose, B. K. Banik, C. Mathur, D. R. Wagle, M. S. Manhas *Tetrahedron* **2000**, *56*, 5603; (b) B. Alcaide, P. Almendros, N. R. Salgado, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3310.

272 (a) X. C. Cambeiro, M. A. Pericás, *Adv. Synth. Catal*. **2011**, *353*, 113; (b) A. Paul, H. Bittermann, P. Gmeiner, *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 8919.



Esquema I.152

El aldehído de Garner se sintetizó siguiendo procedimientos descritos en la literatura partiendo del éster metílico de la *L*-serina en forma de clorhidrato. En primer lugar, se llevó a cabo la protección del grupo NH como carbamato en las condiciones ya mencionadas, seguida de la reacción con 2,2-dimetoxipropano en medio ácido para obtener el compuesto **10**. Por último, una reducción del éster a alcohol con $LiBH_4$ y la posterior oxidación de este con IBX permitieron la obtención del aldehído de Garner **12** (Esquema I.153).[273]



(i) Boc_2O, Et_3N, DCM, t.a., 3h; (ii) 2,2-dimetoxipropano, pTSA, Δ, 1h; (iii) $LiBH_4$, MeOH, THF, –20ºC-t.a., 24h; (iv) IBX, AcOEt, 100ºC, 2h.

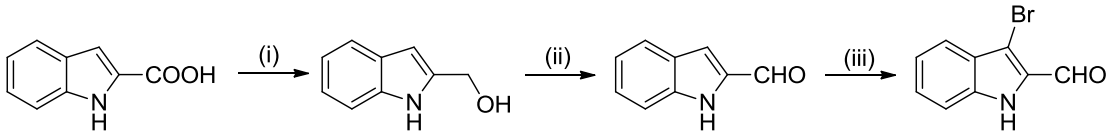
Esquema I.153

Finalmente, se preparó el 3-bromo-1*H*-indol-2-carbaldehido **15**. Para ello, se partió del ácido 1*H*-indol-2-carboxilico y se llevó a cabo la reducción del grupo ácido a alcohol con $LiAlH_4$. Seguidamente el grupo hidroxilo se oxidó a aldehído con MnO_2 y la posición C3 del indol se funcionalizó con bromo usando *N*-bromosuccinimida. De este modo se obtuvo el compuesto **15** con buen rendimiento (Esquema I.154).[274]

---

273 Para la preparación del aldehído de Garner, véanse: (a) M. Trajkovic, Z. Ferjandic, R. N. Saicic, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2012,** *23*, 602; (b) A. Olivier, M. Gouvert, A. Tursun, I. Canet, M.-E. Sinibaldi, *Arkivoc*, **2010**, 108; (c) D. Bélanger, X. Tong, S. Soumaré, Y. L. Dory, Y. Zhao, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15,* 4428; (d) B. Duthion, T.-X. Métro, D. Gómez-Pardo, J. Cossy, *Tetrahedron,* **2009**, *65,* 6696. Para la preparación del IBX, véase: M. Frigerio, M. Santagostino, S. Sputore, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4537.

274 (a) S. Van der Jeught, N. De Vos, K. Masschelein, I. Ghiviriga, C. V. Stevens, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 5444; (b) Y. Wang, A. Hämäläinen, J. Tois, R. Franzén, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2010**, *21*, 2376; (c) J. Waser, B. Gaspar, H. Nambu, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11693.



(i) $LiAlH_4$, THF, 0ºC-t.a., 24h; (ii) MnO_2, CH_3CN, t.a., 2h; (iii) NBS, $CHCl_3$, t.a., 2h.

Esquema I.154

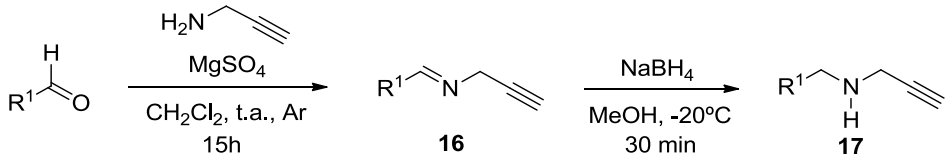
I.2.1.2. PREPARACIÓN DE LOS ALENIL-CARBAMATOS PRECURSORES

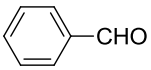
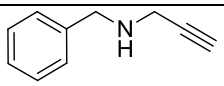
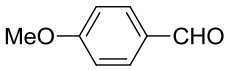
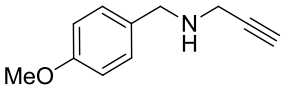
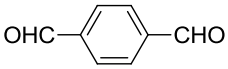
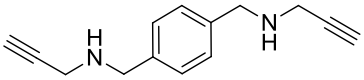
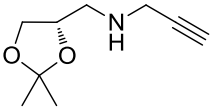
Una vez obtenidos los aldehídos de partida se prepararon los alquinil-carbamatos, precursores inmediatos de los alenil-carbamatos deseados. La síntesis se llevó a cabo de dos maneras diferentes.

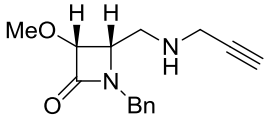
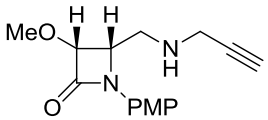
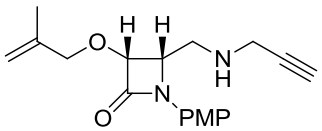
En el caso de los aldehídos aromáticos, así como del (*R*)–2,3-*O*-isopropilidengliceraldehído (+)-**1** y de los aldehídos β-lactámicos **6**, los alquinil-carbamatos se obtuvieron por aminación reductora de los aldehídos con propargilamina, seguida de la protección del grupo NH con *terc*-butoxicarbonilo.

La reacción de los aldehídos con propargilamina en presencia de sulfato magnésico permitió la obtención de las iminas **16** con excelentes rendimientos. Estas se utilizaron directamente en la siguiente etapa de reducción con borohidruro de sodio. De esta manera se sintetizaron las aminas **17** con excelentes rendimientos (Tabla I.2).

Tabla I.2. Síntesis de las aminas propargílicas **17**



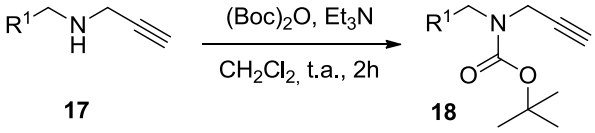
Aldehído	Imina	Rto. imina	Amina	Estructura	Rto. Amina
	**16a**	97%	**17a**		76%
	**16b**	100%	**17b**		95%
	**16c**[a]	54%	**17c**		71%
(+)-**1**	(+)-**16d**	100%	(+)-**17d**		100%

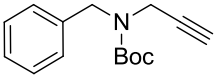
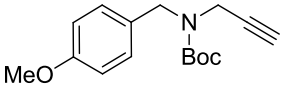
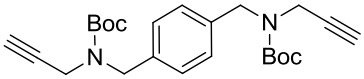
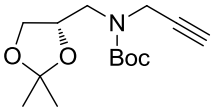
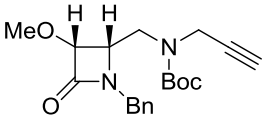
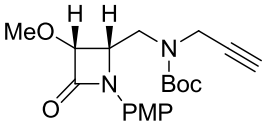
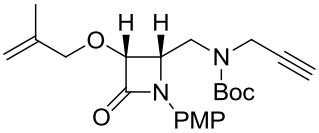
(+)-**6a**	(+)-**16e**	100%	(+)-**17e**		75%
(+)-**6b**	(+)-**16f**	95%	(+)-**17f**		100%
(+)-**6d**	(+)-**16g**	79%	(+)-**17g**		93%

[a] En el caso del tereftaldehído, por tratarse de un bis-aldehído la reacción se llevó a cabo con el doble de equivalentes de cada reactivo.

La protección del grupo NH se llevó a cabo con anhídrido de *terc*-butoxicarbonilo en presencia de trietilamina como base, obteniéndose los alquinil-carbamatos **18a–g** con buenos rendimientos (Tabla I.3).

Tabla I.3. Síntesis de los alquinil-carbamatos **18a–g**

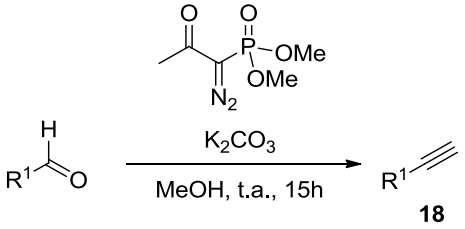


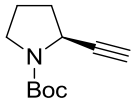
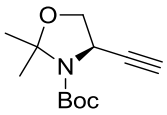
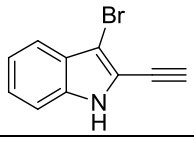
Amina	Alquinil-carbamato	Estructura	Rto.
17a	**18a**		51%
17b	**18b**		71%
17c[a]	**18c**		38%
(+)-**17d**	(+)-**18d**		77%
(+)-**17e**	(+)-**18e**		60%
(+)-**17f**	(+)-**18f**		57%
(+)-**17g**	(+)-**18g**		72%

[a] Para la bis-amina **17c** la reacción se llevó a cabo con el doble de equivalentes de cada reactivo.

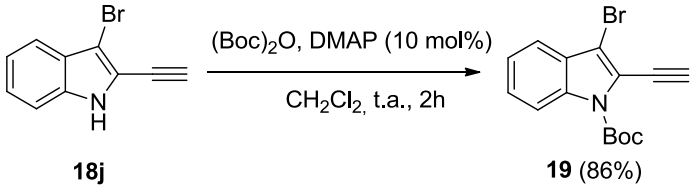
En el caso de los aldehídos **8**, **12** y **15** la obtención de los correspondientes alquinos se llevó a cabo por reacción de los aldehídos con el reactivo de Bestman–Ohira en presencia de carbonato potásico y con metanol como disolvente (Tabla I.4).[275]

Tabla I.4. Síntesis de los alquinos **18h–j**



Aldehído	Alquino	Estructura	Rendimiento
(–)-**8**	(–)-**18h**		66%
(–)-**12**	(–)-**18i**		71%
15	**18j**		63%

En el caso del indol **18j**, la protección del grupo NH como *N*-Boc se realizó después de la transformación en alquino, porque al hacerlo al contrario había problemas de desprotección durante la formación del alquino. Así, el tratamiento del compuesto **18j** con anhídrido de *terc*-butoxicarbonilo en presencia de DMAP y en acetonitrilo permitió la obtención del alquinil-carbamato **19** con buen rendimiento (Esquema I.155).



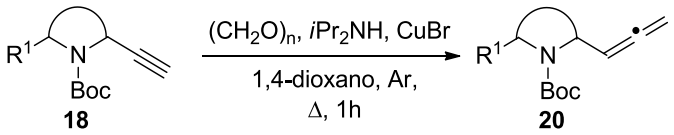
Esquema I.155

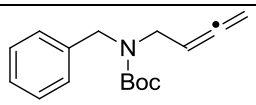
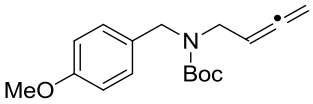
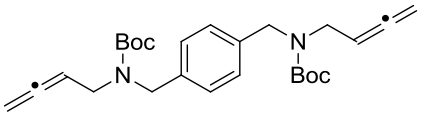
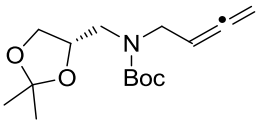
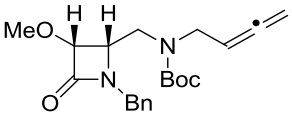
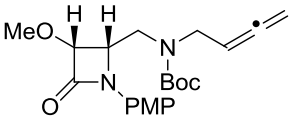
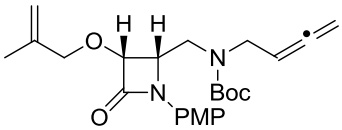
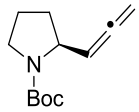
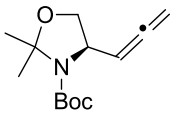
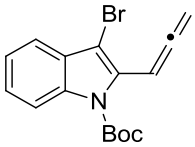
Por último, la obtención de los alenil-carbamatos a partir de los alquinil-carbamatos se llevó a cabo por reacción de Crabbé. Se hicieron reaccionar los alquinil-carbamatos en presencia de CuBr, $(CH_2O)_n$ y diisopropilamina utilizando 1,4-dioxano como disolvente,

[275] (a) S. Müller, B. Liepold, G. J. Roth, H. J. Bestmann, *Synlett*, **1996**, 521; (b) P. Callant, L. D'Haenens, M. Vandewalle, *Synth. Commun*. **1984**, *14,* 155.

obteniéndose de esta manera los alenil-carbamatos **20** con buenos rendimientos (Tabla I.5).[276]

Tabla I.5. Síntesis de los alenil-carbamatos **20**



Alquinil-carbamato	Alenil-carbamato	Estructura	Rto.
18a	**20a**		57%
18b	**20b**		89%
18c[a]	**20c**		45%
(+)-**18d**	(+)-**20d**		69%
(+)-**18e**	(+)-**20e**		71%
(+)-**18f**	(+)-**20f**		81%
(+)-**18g**	(+)-**20g**		64%
(–)-**18h**	(–)-**20h**		79%
(–)-**18i**	(–)-**20i**		62%
19	**20j**		77%

[a] Para el bis-alquino **18c** la reacción se llevó a cabo con el doble de equivalentes de cada reactivo.

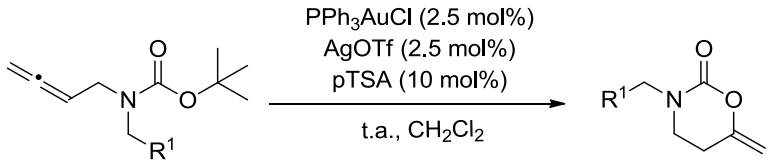
276 J. Kuang, S. Ma, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1763.

I.2.1.3. CICLACIÓN DE ALENIL-CARBAMATOS CATALIZADA POR ORO

Sobre los alenil-carbamatos **20** preparados se ensayó la reacción de ciclación. Inicialmente, se probaron diferentes condiciones sobre el alenil-carbamato **20a** con el fin de encontrar las condiciones óptimas. Nos centramos en diferentes catalizadores de oro, entre los cuales el $AuCl_3$ y el AuCl no resultaron adecuados para catalizar la reacción, recuperándose únicamente material de partida tras varios días. Sin embargo, el uso conjunto de $AuPPh_3Cl$/AgOTf dio los resultados esperados.[277] Además, se encontró que la adición de una cantidad catalítica de ácido *p*-toluensulfónico aumentaba ligeramente el rendimiento de la reacción.[278] En cuanto a los disolventes, se observó que el más adecuado era el diclorometano.

Con estas condiciones optimizadas, es decir, $AuPPh_3Cl$/AgOTf como precatalizadores, que forman *in situ* la especie catalíticamente activa [Au(OTf)PPh_3], con diclorometano como disolvente y en presencia de ácido *p*-toluensulfónico, se llevó a cabo la reacción a temperatura ambiente de los diferentes alenil-carbamatos **20a–g** produciéndose en todos los casos la heterociclación y obteniéndose las 6-metilen-1,3-oxazinan-2-onas **21** como únicos productos (Tabla I.6). La formación de estos heterociclos puede explicarse por ciclación 6-*endo* debida al ataque de uno de los oxígenos del grupo *t*-butoxicarbonilo al carbono central del aleno.

Tabla I.6. Ciclación de los alenil-carbamatos **20** a temperatura ambiente



20 **21**

---

277 La reacción únicamente en presencia del catalizador de Ag no se produjo. Para algunos ejemplos, véanse: (a) S. Gaillard, J. Bosson, R. S. Ramón, P. Nun, A. M. Z. Slawin, S. P. Nolan, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 13729; (b) A. Duschek, S. F. Kirsch, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5703. Sin embargo, aunque la reacción no tiene lugar con catalizadores de plata, hay ejemplos de reacciones catalizadas por Au(I) donde la Ag(I) afecta la actividad o la selectividad: (c) A. Homs, I. Escofet, A. M. Echavarren, *Org. Lett*. **2013**, *15*, 5782; (d) D. Wang, R. Cai, S. Sharma, J. Jirak, S. K. Thummanapelli, N. G. Akhmedov, H. Zhang, X. Liu, J. L. Petersen, X. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9012; (e) M. A. Tarselli, A. R. Chianese, S. J. Lee, M. R. Gagné, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6670.

278 Para una revisión sobre el papel de los protones en catálisis de oro, véase: (a) A. S. K. Hashmi, *Catal. Today* **2007**, *122*, 211. Para un ejemplo seleccionado, véase: (b) A. S. K. Hashmi, L. Schwarz, P. Rubenbauer, M. C. Blanco, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 705.

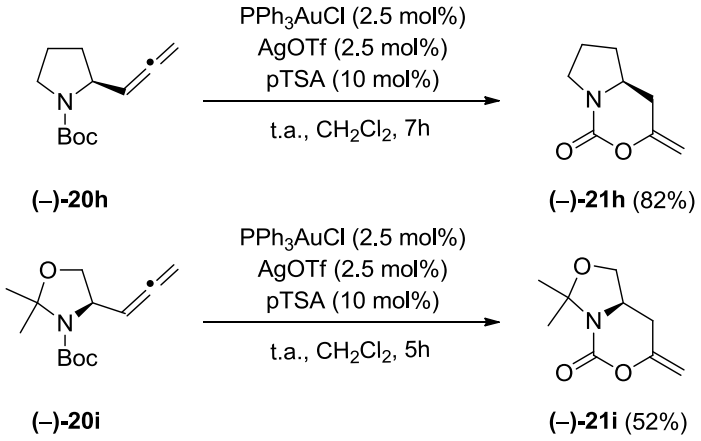
Alenil-carbamato	1,3-oxazin-2-ona	Estructura	Tiempo	Rto.
20a	**21a**		6h	77%
20b	**21b**		7h	94%
20c[a]	**21c**		5.5h	50%
(+)-**20d**	(+)-**21d**		--	--
(+)-**20e**	(+)-**21e**		8h	70%
(+)-**20f**	(+)-**21f**		6h	64%
(+)-**20g**	(+)-**21g**		7h	67%

[a] Para el bis-alenil-carbamato **20c** la reacción se llevó a cabo con el doble de equiv. de cada reactivo.

Particularmente interesante es el ejemplo **21c**, ya que permite la doble ciclación del bis-alenil-carbamato **20c** en un solo paso de reacción aumentando la complejidad de la estructura de una manera sencilla.

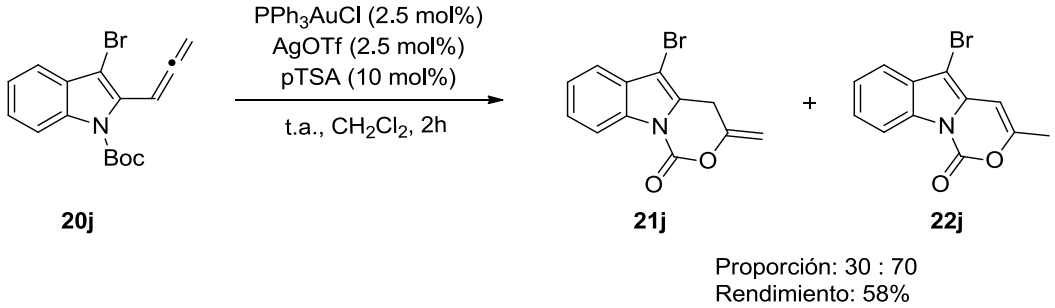
En el caso del alenil-carbamato (+)-**20d** tras varias horas de reacción no se observó la formación del producto, sino la descomposición del material de partida para dar una mezcla compleja de reacción.

La reacción en las mismas condiciones de los alenil-carbamatos (–)-**20h** y (–)-**20i** evolucionó de la misma manera hacia las 6-metilen-1,3-oxazinan-2-onas fusionadas **21h–i** con buenos rendimientos (Esquema I.156).



Esquema I.156

Cuando se llevó a cabo la reacción con el alenil-carbamato **20j** en las condiciones ya mencionadas se observó, además de la 6-metilen-1,3-oxazinan-2-ona **21j** esperada, como producto minoritario, la formación como producto mayoritario de la 6-metil-1,3-oxazin-2-ona **22j**, que presenta el doble enlace endocíclico (Esquema I.157). La mezcla de ambos índoles fusionados[279] no se pudo separar por cromatografía en columna.



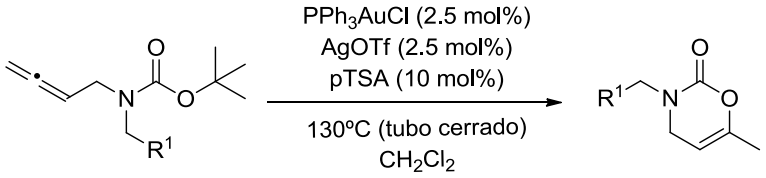
Esquema I.157

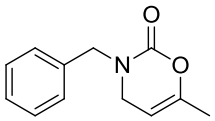
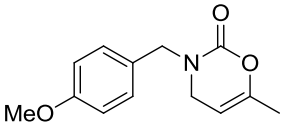
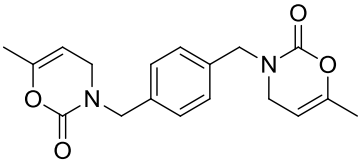
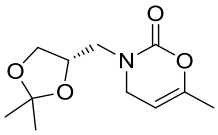
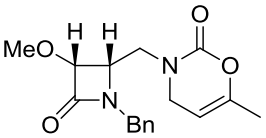
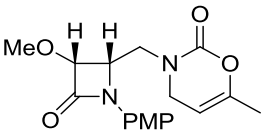
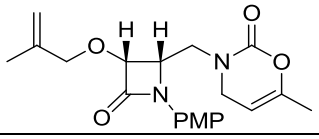
La formación, en este caso, de la 6-metil-3,4-dihidro-1,3-oxazinona **22j** nos hizo plantearnos la posibilidad de dirigir la reacción hacia este producto. Como primer intento llevamos a cabo la reacción del alenil-carbamato **20a** a 90ºC en tubo cerrado manteniendo iguales el resto de condiciones de reacción. Se obtuvo una mezcla de la 6-metilen-1,3-oxazinan-2-ona **21a** y la 6-metil-3,4-dihidro-1,3-oxazin-2-ona **22a**, siendo esta última mayoritaria. Cuando la reacción se realizó a 130ºC en tubo cerrado, el único producto obtenido fue la 1,3-oxazin-2-ona **22a**. La reacción se ensayó sobre los restantes alenil-

[279] Para alguna revisión sobre la importancia de los índoles e índoles fusionados, véanse: (a) R. Vicente, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 6469; (b) A. J. Kochanowska-Karamyan, M. T. Hamann, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 4489; (c) M. Bandini, A. Eichholzer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9608; (d) G. R. Humphrey, J. T. Kuethe, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2875.

carbamatos **20b–g** obteniéndose en todos los casos los aductos **22** con buenos rendimientos (Tabla I.7).

Tabla I.7. Ciclación de los alenil-carbamatos **20a–g** a 130ºC

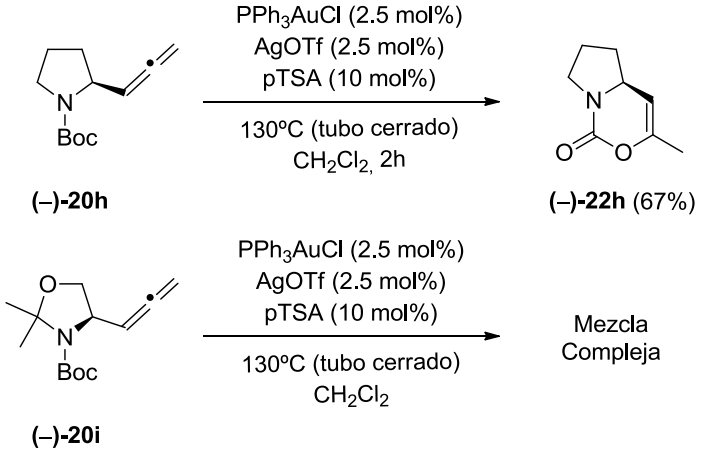


Alenil-carbamato	1,3-oxazin-2-ona	Estructura	Tiempo	Rto.
20a	**22a**		1.5h	70%
20b	**22b**		2h	70%
20c[a]	**22c**		5.5h	54%
(+)-20d	**(+)-22d**		4h	70%
(+)-20e	**(+)-22e**		4h	68%
(+)-20f	**(+)-22f**		6h	57%
(+)-20g	**(+)-22g**		0.5h	66%

[a] Para el bis-alenil-carbamato **20c** la reacción se llevó a cabo con el doble de equiv. de cada reactivo.

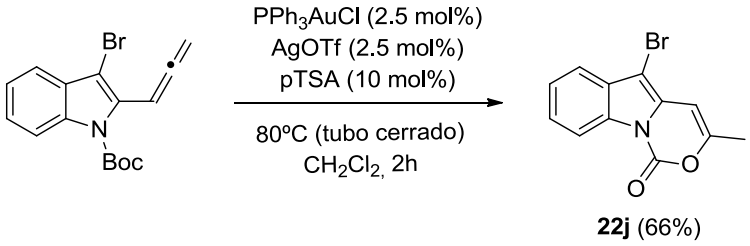
A más alta temperatura sí se pudo aislar el producto de reacción del alenil-carbamato (+)-**20d**, la 6-metil-3,4-dihidro-1,3-oxazin-2-ona (–)-**22d**, tras 4 horas de reacción y con buen rendimiento.

La reacción en las mismas condiciones del alenil-carbamato (–)-**20h** evolucionó de igual manera hacia la 6-metil-3,4-dihidro-1,3-oxazin-2-ona fusionada (–)-**22h** con buen rendimiento. Sin embargo, la reacción del alenil-carbamato (–)-**20i** resultó en una mezcla compleja de reacción (Esquema I.158).



Esquema I.158

Por último, para conseguir la conversión total del alenil-carbamato **20j** en la 6-metil-3,4-dihidro-1,3-oxazin-2-ona **22j** no fue necesario elevar la temperatura hasta los 130ºC. A 80ºC se obtuvo únicamente este producto con buen rendimiento (Esquema I.159).



Esquema I.159

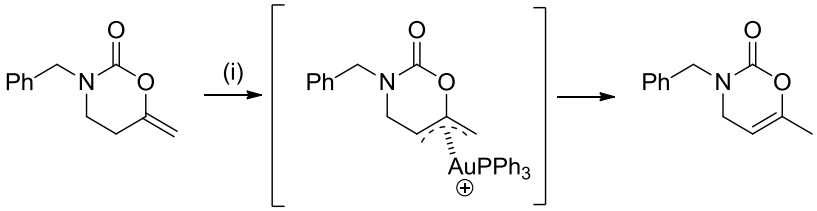
Es interesante el control de la regioselectividad obtenido en esta reacción. En las condiciones de reacción utilizadas hemos conseguido dirigir la regioselectividad hacia una ciclación 6-*endo-dig* a temperatura ambiente para dar las 6-metilen-1,3-oxazinan-2-onas **21,** o bien hacia una ciclación 6-*exo-dig* para dar las 6-metil-3,4-dihidro-1,3-oxazin-2-onas **22,** produciéndose en ambos casos un ataque del oxígeno al carbono central de la funcionalidad alénica. Es importante mencionar este hecho ya que, en los ejemplos descritos hasta ahora de ciclaciones de alenos catalizadas por metales relacionadas a la aquí descrita, se obtenía normalmente el producto de ciclación 5-*exo-trig*.[280] El ataque a la posición central del aleno

[280] (a) Véanse las referencias 102 y 103; (b) B. Chen, N. Wang, W. Fan, S. Ma, S. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 8465; (c) W. Shu, Q. Yu, G. Jia, S. Ma, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 4720.

se ha descrito en pocas ocasiones, en concreto por el grupo de Hashmi en alenil-amidas para conseguir el ciclo de 6 eslabones[281] y por el grupo de Taylor partiendo de *N*-Boc-alenilanilinas para conseguir el anillo de 5 eslabones.[282]

En base a los resultados obtenidos podría deducirse como tendencia general que los heterociclos **21** son los productos de control cinético, mientras que los heterociclos **22** serían los productos de control termodinámico.[283] También es probable que la formación de las 1,3-oxazin-2-onas **22** sea el resultado de la isomerización del doble enlace en los compuestos **21**.

Con el fin de estudiar el papel del catalizador de Au(I) en este proceso se hicieron varios experimentos. En primer lugar, se calentó una mezcla de **21a** con 2.5 mol% de [Au(OTf)PPh_3] y *p*TSA en diclorometano durante 1.5h a 130ºC y el resultado fue la transformación completa en el producto **22a**. Por otro lado, llevando a cabo la misma reacción en ausencia de [Au(OTf)PPh_3] y *p*TSA se observó un 30% de conversión, que fue determinado por ^{1}H RMN. El tratamiento con 5 mol% de ácido *p*-toluensulfónico no evolucionó hacía una cantidad más significativa de la 6-metil-3,4-dihidro-1,3-oxazin-2-ona **22a** tras 2h de reacción. Esto indica que el catalizador de Au(I) puede estar implicado en el proceso de migración del doble enlace, formando como posible intermedio el complejo de π-alilo **23** (Esquema I.160).[284] El proceso de isomerización también puede ser visto como una migración intramolecular 1,3 de protón asistida por oro.



21a **23** **22a** (93%)

(i) [AuClPPh$_3$] (2.5 mol%), AgOTf (2.5 mol%), pTSA (10 mol%), CH_2Cl_2, 130 ºC (tubo cerrado), 1.5 h.

Esquema I.160

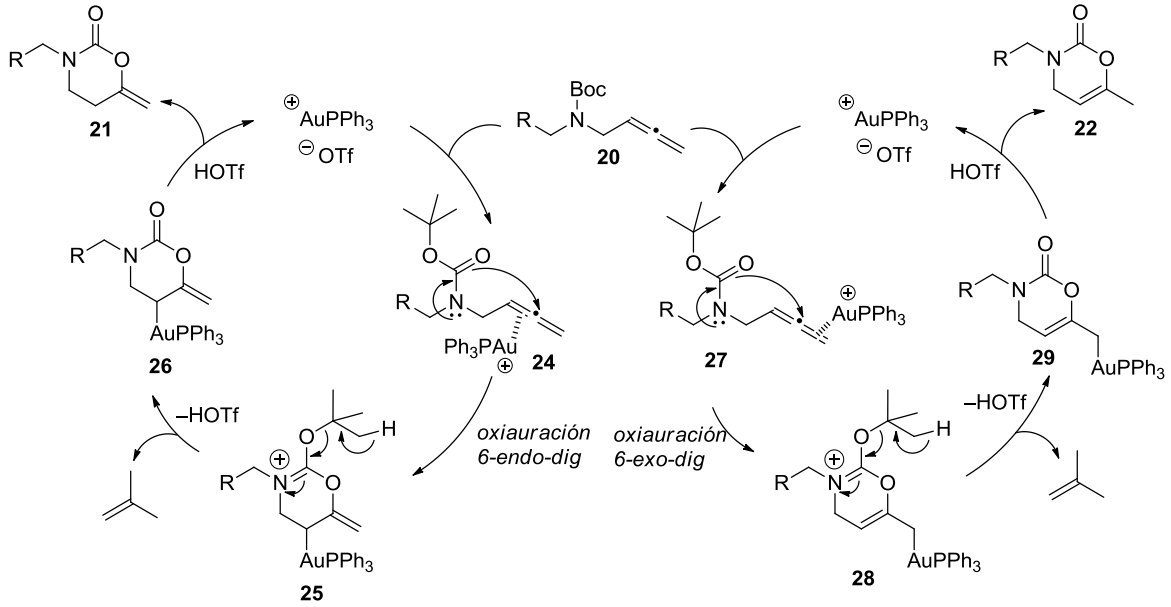
281 Véase referencia 100.

282 Véase referencia 104.

283 (a) P. H. Lee, D. Kang, S. Choi, S. Kim, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3470; (b) P. H. Lee, S. Kim, D. Kang, A. Park, B. C. Chary, S. H. Kim, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6806.

284 Para una referencia sobre el aislamiento de un complejo alílico de oro, véase: S. Komiya, S. Ozaki, *Chem. Lett.* **1988**, *17*, 1431.

Un posible mecanismo para la formación de los heterociclos **21** y **22** se muestra en el Esquema I.161. La formación de las 6-metilen-1,3-oxazinan-2-onas **21** partiendo de los alenil-carbamatos **20** comenzaría con la formación del complejo π **24** por coordinación de la sal de oro con el doble enlace interno del aleno. A continuación, a través de una oxiauración quimio- y regioselectiva 6-*endo-dig* del oxígeno del resto carbonilo del carbamato, se obtendría el intermedio **25**. El ataque del grupo carbonilo del carbamato está favorecido debido a la estabilidad del catión iminio **25** formado. La pérdida del protón, ligado a la liberación de isobuteno,[285] generaría la especie neutra **26**, que, tras la protonolisis del enlace carbono–oro, proporcionaría las 6-metilen-1,3-oxazinan-2-onas **21,** con regeneración simultánea del catalizador de oro (Esquema I.161, parte izquierda).



Esquema I.161

La fácil ruptura del grupo *t*-butilo en la especie **25** es esencial para la formación de los heterociclos **21**. Además de la isomerización del doble enlace que transforma los productos **21** en los heterociclos **22**, termodinámicamente más favorecidos, puede proponerse un ciclo catalítico que explique la formación de las 6-metil-3,4-dihidro-1,3-oxazin-2-onas **22,** similar al explicado para los heterociclos **21**. En este caso la coordinación inicial de la sal de oro tendría lugar en el doble enlace externo del aleno, formándose la especie **27**. A continuación, se daría una oxiauración 6-*exo-dig* para formar el catión imínico **28.** La pérdida del protón, ligada a la liberación de isobuteno, y la protonolisis del enlace

285 Para algunos trabajos sobre reacciones de carbonatos de *terc*-butilo con liberación de isobuteno en catálisis de oro, véanse: (a) A. Buzas, F. Gagosz, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 515; (b) J.-E. Kang, S. Shin, *Synlett.* **2006**, 717; (c) S. Shin, *Bull. Korean. Chem. Soc.* **2005**, *26*, 1925.

carbono–oro, proporcionaría las 6-metil-3,4-dihidro-1,3-oxazin-2-onas **22**, con regeneración simultánea del catalizador de oro (Esquema I.161, parte derecha).

Para entender mejor el mecanismo de esta reacción de oxiciclación divergente catalizada por oro, se realizaron cálculos DFT en el nivel PCM-M06/def2-SVP//B3LYP/def2-SVP. Es necesario mencionar que la investigación computacional se llevó a cabo con la especie simplificada de $Au(OTf)PMe_3$ para mimetizar al catalizador $Au(OTf)PPh_3$ utilizado experimentalmente. Además, se ha considerado como sustrato modelo la especie **20** en la que R^1 = H (en adelante **1M**).

La Figura I.18 muestra el perfil de energías de Gibbs (calculadas a 298K) en disolución de CH_2Cl_2 para la ciclación del sustrato modelo **1M** con el catalizador de oro.

Como puede observarse, son posibles dos modos de coordinación inicial del catalizador de oro ($AuPMe_3^+$) a la agrupación alénica de **1M**, dependiendo de que ésta se produzca en el doble enlace interno o externo. Los cálculos indican que la coordinación que conduce a **INT1-B**, en el que el oro se coordina al doble enlace externo, está favorecida frente al modo de coordinación que formaría el **INT1-A**, siendo la diferencia de energía entre ambas $\Delta\Delta G$ = 3.8 kcal/mol. Esta diferencia se debe principalmente a la existencia en **INT1-B** de una interacción estabilizante de dos electrones que se establece por la donación de densidad electrónica entre el par de electrones no enlazante del átomo de oxígeno del grupo carbonilo y un orbital atómico *d* vacante en el átomo de oro. La correspondiente energía de perturbación de segundo orden, obtenida por el método NBO, asociada con esta deslocalización LP(O) → d(Au) es, según los cálculos, de aproximadamente –5 kcal/mol.

En la Figura I.19 se muestran con más detalle los dos posibles modos de coordinación del catalizador de $(TfO)AuPMe_3$ al aleno y la formación de los intermedios **INT1-A** y **INT1-B** según un mecanismo asociativo. En primer lugar, se da la coordinación del catalizador de oro a la agrupación alénica y la separación del anión TFO^- de la especie catalítica. Las barreras energéticas calculadas para esta conversión ($\Delta\Delta G$ = 14.2 kcal/mol para **INT1-A** y $\Delta\Delta G$ = 10.2 kcal/mol para **INT1-B**) concuerdan con la naturaleza reversible de una reacción de coordinación de un ligando a un metal de transición.

Seguidamente, ambos complejos pueden evolucionar por la correspondiente oxiauración (Figura I.18). **INT1-A** se transformaría en **INT2-A** a través de un proceso ligeramente exergónico ($\Delta G_{R,298}$ = – 0.4 kcal/mol) pasando por el estado de transición **TS1-A**, asociado a la ciclación 6-*endo-dig*. De manera similar, **INT1-B** se transforma en **INT2-B** a través de un proceso ligeramente endergónico ($\Delta G_{R,298}$ = + 0.9 kcal/mol) pasando por el estado de transición **TS1-B**, asociado a la ciclación 6-*exo-dig*.

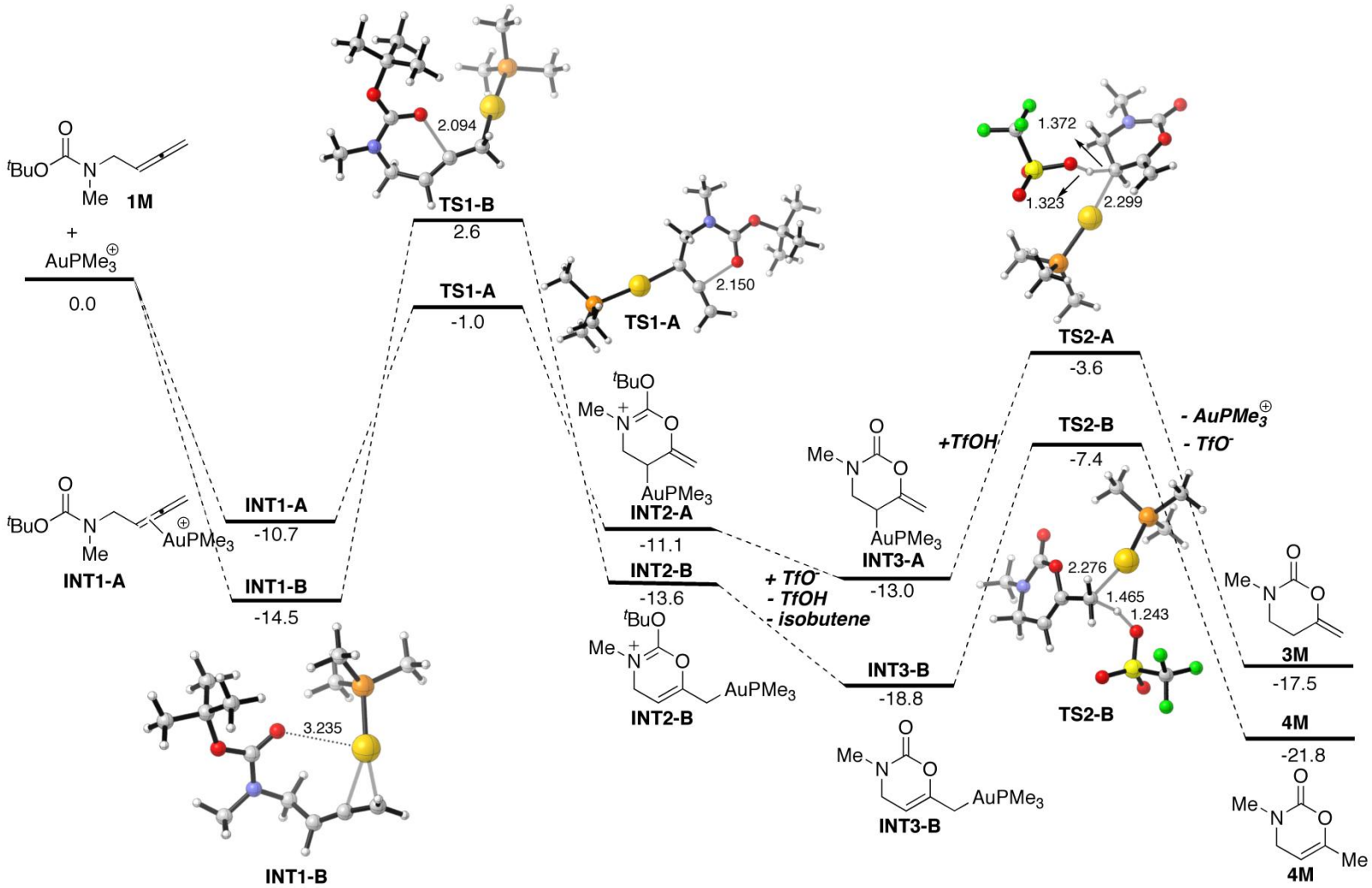


Figura I.18. Perfil de reacción calculado para la reacción de **1M** y $AuPMe_3^+$. Los números indican las energías ΔG_{298} corregidos por PCM (en kcal/mol). Las distancias de enlace se dan en Angstroms

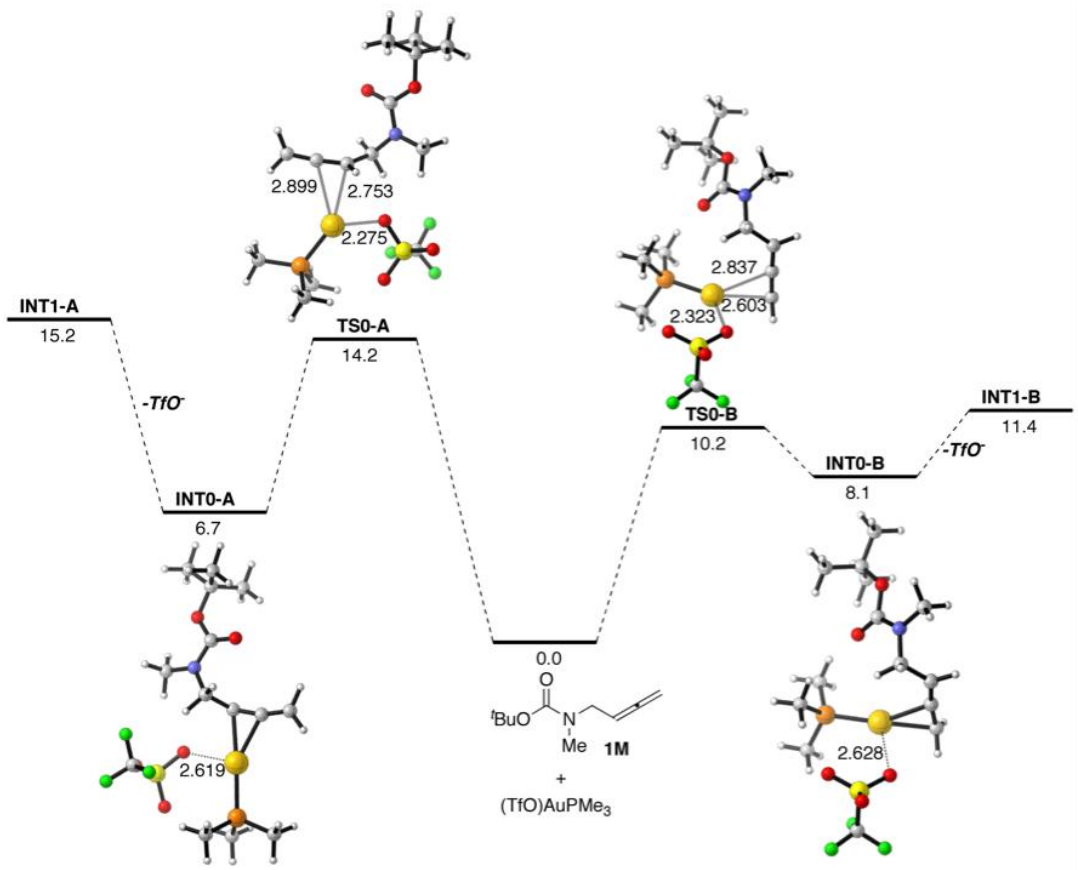


Figura I.19. Perfil de reacción calculado para la conversión de **1M** en **INT1-A** y **INT1-B**

A partir de estos datos parece obvio que la ciclación 6-*endo-dig* está cinéticamente favorecida sobre la ciclación 6-*exo-dig*, como demuestra la menor energía de activación calculada para el proceso previo ($\Delta\Delta G^{\neq}_{298}$ = +7.4 kcal/mol). Sin embargo, el intermedio cíclico **INT2-B** es termodinámicamente más estable que su homólogo **INT2-A** ($\Delta\Delta G$ = +2.5 kcal/mol), lo que concuerda con los resultados experimentales.

El siguiente paso supone la eliminación de isobuteno promovida por TfO^- para formar los correspondientes complejos **INT3**. La fuerza impulsora de este proceso es que la liberación de isobuteno es termodinámicamente favorable ($\Delta G_{R,298}$ = –1.9 kcal/mol para **INT3-A** y $\Delta G_{R,298}$ = –5.2 kcal/mol para **INT3-B**). Finalmente, la reacción de protonolisis del enlace C–Au promovida por TfOH proporciona los productos finales **3M** (especies **21**) y **4M** (especies **22**) regenerando el catalizador. Este paso transcurre a través de los estados de transición **TS2-A** y **TS2-B**, respectivamente, en un proceso exergónico ($\Delta G_{R,298}$ = –4.5 kcal/mol desde **INT3-A** y $\Delta G_{R,298}$ = –3.0 kcal/mol desde **INT3-B**). De nuevo, puede comprobarse en la Figura I.18 que el producto final **4M** es termodinámicamente más estable que **3M**, lo que concuerda con la conversión experimentalmente observada de **21a** en **22a** por calefacción en presencia, o ausencia, del catalizador de oro.

Según el perfil de energías calculado, se puede pensar que la divergencia observada con la temperatura tiene su origen en la etapa de oxiauración inicial 6-*endo* versus 6-*exo*, siendo la primera cinéticamente más favorable y la segunda termodinámicamente más favorable. Aun así, no puede descartarse completamente que la formación de los productos termodinámicamente más estables **22** se dé como resultado de una simple isomerización promovida por la temperatura de las especies **21**, menos estables termodinámicamente.

Por último, debido a la importancia biológica de los anillos de 1,3-oxazinona decidimos llevar a cabo unos estudios previos de citotoxicidad frente a la línea celular HL-60 de leucemia promielocítica humana. Se investigaron únicamente los compuestos **(+)-21f** y **22b** y ambos mostraron resultados similares, aunque ninguno de los dos mostró valores significativos de IC_{50}.

Para determinar la IC_{50} de los compuestos, se empleó el ensayo colorimétrico de Mossman,[286] basado en la valoración de la reducción del bromuro de 3-(4,5-dimetil tiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio (MTT) por acción de las deshidrogenasas mitocondriales de las células viables. En la Tabla I.8 se muestran los valores de supervivencia celular tras la incubación con distintas concentraciones de los compuestos ensayados y en la Figura I.20 se muestra la representación gráfica de estos valores.

Tabla I.8. Valores de supervivencia celular (% del control sin tratar) tras incubación con las concentraciones indicadas de los compuestos

	Supervivencia celular (%)	
Concentración (µg/mL)	**Compuesto (+)-21f**	**Compuesto 22b**
100	0	0
50	11	4
25	70	32
12.5	95	78
6.25	98	95
3.125	100	100
1.5625	100	100
0.78125	100	100
0.390625	100	100
0.1	100	100

286 T. Mossman, *J. Immunol. Methods* **1983**, *65*, 55.

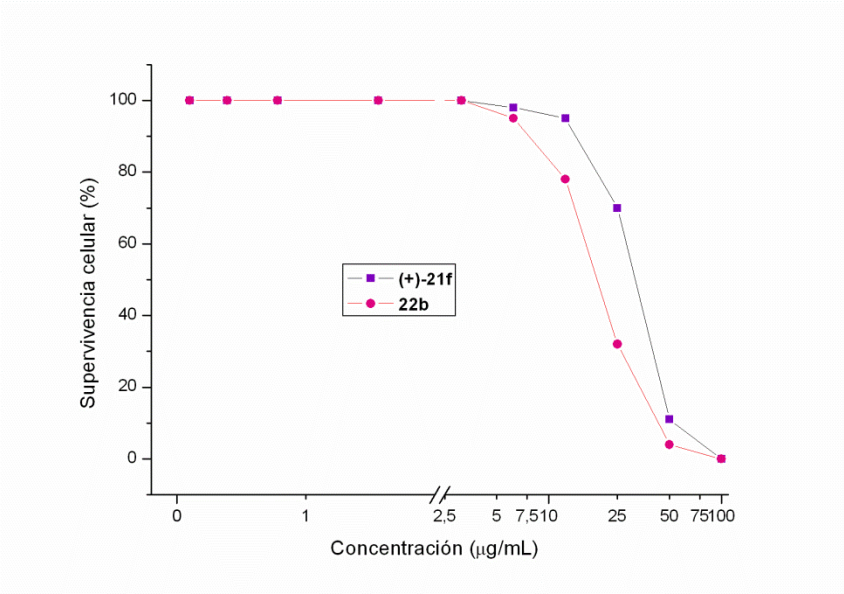


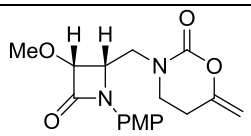
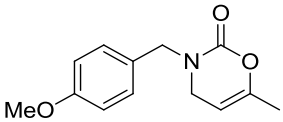
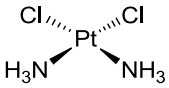
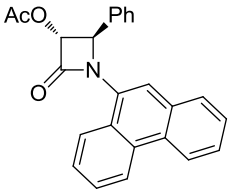
Figura I.20. Curva dosis-respuesta

A partir de estas curvas dosis-respuesta, se determinaron los valores de concentración inhibitoria 50 (IC_{50}) de cada uno de los compuestos frente a la línea celular HL60. Los resultados obtenidos se recogen en la Tabla I.9, junto con los valores de IC_{50} de algunos compuestos de referencia de reconocida actividad citotóxica (cisplatino y una *N*-fenantrenil-β-lactama).[287]

Como puede observarse, ambos compuestos **(+)-21f** y **22b** sintetizados mostraron cierta actividad citotóxica frente a la línea celular ensayada. Sin embargo, los valores de IC_{50} obtenidos resultaron ser muy superiores a los compuestos de referencia, lo que pone de manifiesto la menor actividad citotóxica de los productos preparados.

[287] Valores de IC_{50} para el cisplatino y para la *N*-fenantrenil-β-lactama extraídos de: (a) B. K. Banik, I. Banik, F. F. Becker, *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 3611; (b) B. K. Banik, F. F. Becker, I. Banik, *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 2523; (c) I. Banik, F. F. Becker, B. K. Banik, *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 12.

Tabla I.9. Citotoxicidad *in vitro* de (+)-**21f**, **22b** y compuestos de referencia frente a línea celular de leucemia HL60

Compuesto	Estructura	IC_{50} (μM)
(+)-**21f**		96.28
22b		98.60
Cisplatino		1.66
N-fenantrenil-β-lactama		5.21

I.2.2. REACCIONES DE CICLOISOMERIZACIÓN/ACOPLAMIENTO CRUZADO DE ALENOLES CATALIZADAS POR PALADIO

Las reacciones de formación de enlaces carbono–carbono se han estudiado ampliamente debido a que son de gran utilidad para la síntesis de un gran número de moléculas. Cuando este tipo de reacciones se llevan a cabo catalizadas por metales de transición aumenta su eficiencia y sostenibilidad, lo que las hace atractivas desde el punto de vista industrial. Entre los catalizadores, los más utilizados han sido los metales de transición, particularmente el paladio.[288] Se han desarrollado numerosas reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio, entre las que cabe destacar las de Heck, Stille, Suzuki, Tsuji-Trost, Sonogashira o Negishi. En 2010, esta metodología recibió el premio Nobel de Química por sus importantes aplicaciones.[289]

Entre los numerosos procesos catalizados por paladio son de particular interés para nuestro grupo las reacciones de heterociclación con acoplamiento cruzado de alenoles con otro tipo de sustratos, ya que son procesos que permiten la introducción de interesantes funcionalidades.

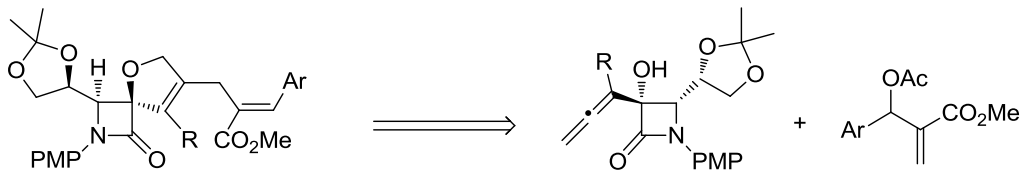
I.2.2.1 CICLOISOMERIZACIÓN/ACOPLAMIENTO CRUZADO DE α-ALENOLES CON ACETATOS BAYLIS-HILLMAN

Las β-lactamas espirocíclicas constituyen un tipo de compuestos de interés creciente dentro del grupo de β-lactamas biológicamente activas. Por ello, decidimos combinar el estudio de nuevas reacciones de ciclación con acoplamiento cruzado de α-alenoles catalizadas por paladio con la síntesis de β-lactamas espirocíclicas de estructura novedosa (Esquema I.162).

---

288 Para algunas revisiones, véanse: (a) M. Pagliaro, V. Pandarus, R. Ciriminna, F. Béland, P. D. Carà, *ChemCatChem* **2012**, *4*, 432; (b) K. C. Majumdar, S. Samanta, B. Sinha, *Synthesis*, **2012**, *6*, 817; (c) J. G. de Vries, *Top. Organomet. Chem*. **2012**, *42*, 1; (d) Y. Uozumi, *Compr. Chirality*, **2012**, *4*, 2; (e) C. E. I. Knappke, A. J. von Wangelin, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40,* 4948; (f) T. Vlaar, E. Ruijter, R. V. A. Orru, *Adv. Synth. Catal*. **2011**, *353*, 809; (g) C. Torborg, M. Beller, *Adv. Synth. Catal*. **2009**, *351*, 3027; (h) K. C. Nicolaou, P. G. Bulger, D. Sarlah, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44,* 4442; (i) *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis* E. Negishi Ed., Wiley Interscience, New York, **2002**.

289 (a) H. Li, C. C. C. Johansson Seechurn, T. J. Colacot, *ACS Catal*, **2012**, *2*, 1147; (b) C. C. C. Johansson Seechurn, M. O. Kitching, T. J. Colacot, V. Snieckus, *Angew. Chem. Int. Ed*. **2012**, *51,* 5062; (c) A. Suzuki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6722; (d) E. Negishi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6738; (e) D. Astruc, *Anal. Bioanal. Chem*. **2011**, *399*, 1811; (f) X.-F. Wu, P. Anbarasan, H. Neumann, M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9047.



Esquema I.162

Por otro lado, la reacción de Baylis–Hillman es un método de formación de enlaces sencillos carbono–carbono muy útil para la preparación de β-hidroxi-α-metilen-cetonas, nitrilos, esteres, etc., estando involucrados un carbono electrófilo y una olefina activada en presencia de un catalizador adecuado (normalmente DABCO).[290] Esta reacción permite la obtención de aductos altamente funcionalizados que, en la forma de acetil derivados, son intermedios sintéticos muy útiles.[291] Por ello, decidimos explorar este tipo de compuestos en la reacción de acoplamiento con los α-alenoles-β-lactámicos.

1.2.2.1.1. SÍNTESIS DE PRECURSORES DE ALENILACIÓN

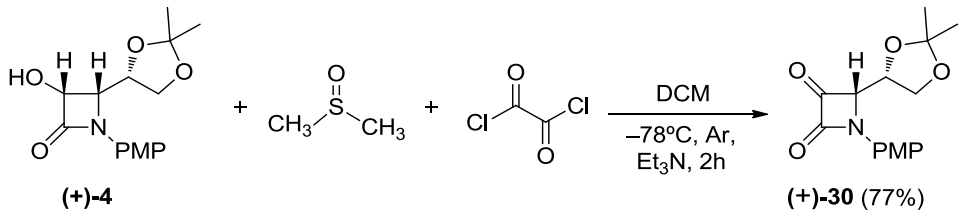
El estudio de la reacción de ciclación con acoplamiento cruzado se llevó a cabo utilizando como precursores diferentes α-alenoles β-lactámicos. Todos estos α-alenoles tienen como precursor común la 3-hidroxi-β-lactama (+)-**4**, cuya síntesis se comentó en el Apartado 1.2.1.1.

Para poder llevar a cabo la reacción de alenilación fue necesario oxidar el grupo 3-hidroxilo, lo que se efectuó por oxidación de Swern, utilizando dimetilsulfóxido y cloruro de oxalilo, obteniéndose la azetidin-2,3-diona (+)-**30** con buen rendimiento (Esquema I.163).

---

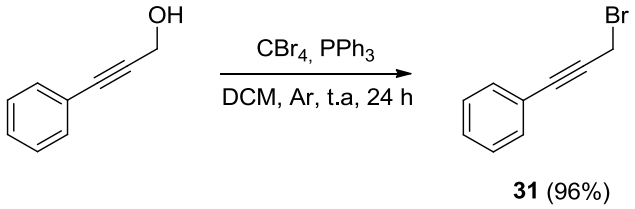
290 (a) K.-I. Morita, Z. Suzuki, H. Hirose, *Bull. Chem. Soc. Jpn*. **1968**, *41*, 2815; (b) A. B. Baylis, M. E. D. Hillman, *Ger. Offen*. 2155113, **1972**; (c) A. B. Baylis, M. E. D. Hillman, *US Patent* 3,743,669, **1973**.

291 Para revisiones seleccionadas, véanse: (a) Y. Wei, M. Shi, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 6659; (b) D. Basavaiah, G. Veeraraghavaiah, *Chem. Soc. Rev*. **2012**, *41*, 68; (c) M. Shi, F. Wang, M.-X. Zhao, Y. Wei, *RSC Catalysis Series*, **2011**, *8* (The Chemistry of Morita-Bailis-Hillman reaction); (d) J. Le Bras, J. Muzart, *Synthesis*, **2011**, *22*, 3581; (e) D. Basavaiah, B. S. Reddy, S. S. Badsara, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 5447. (f) G.-L. Zhao, *Catalytic Asymmetric Conjugate Reactions*, A. Córdova, Ed.; Wiley: Weinheim, Germany, **2010**, Vol. 10, pp 393-438; (g) V. Singh, S. Batra, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 4511.



Esquema I.163

Por otro lado, para poder realizar la reacción de alenilación necesitábamos obtener los correspondientes bromopropinos. El 1-bromo-2-butino es un reactivo comercial, y el 3-bromo-1-fenil-propino **31** se obtuvo a partir del correspondiente alcohol por reacción de Appel[292] en presencia de tetrabromuro de carbono, trifenilfosfina y diclorometano como disolvente (Esquema I.164).[293]



Esquema I.164

1.2.2.1.2. SÍNTESIS DE PRECURSORES DE ACOPLAMIENTO

La reacción de acoplamiento cruzado se llevó a cabo entre un α-alenol-β-lactámico y un acetato Baylis–Hillman, cada uno de los cuales fue sintetizado previamente.

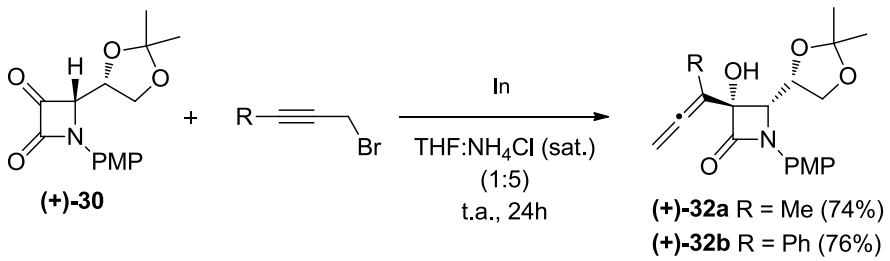
La formación de α-alenoles se llevó a cabo en condiciones de tipo Barbier por reacción de la azetidin-2,3-diona (+)-**30** con el bromopropino correspondiente en presencia de indio y en un medio THF/NH_4Cl(sat.). Este proceso transcurre con total regioselectividad generando los alcoholes α-alénicos **32** con excelentes rendimientos (Esquema I.165).[294]

---

292 R. Appel, *Angew. Chem. Int. Ed. in Eng.* **1975**, *14*, 801.

293 D. J. Vyas, C. K. Hazra, M. Oestreich, *Org. Lett,* **2011**, *13*, 4462.

294 Véase Referencia 270.



Esquema I.165

La total diastereoselectividad de la reacción se debe a la presencia del voluminoso grupo acetónido en el carbono C4 del anillo de β-lactama, que bloquea una de las caras, haciendo que el ataque se produzca exclusivamente por la cara menos impedida (Figura I.21).

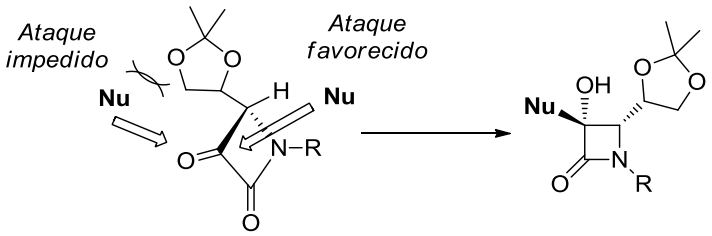


Figura I.21

El nucleófilo es el reactivo propargilorganometálico correspondiente. En este tipo de reactivos se presenta un equilibrio entre las especies propargil- y alenilmetálica (Figura I.22) que, en nuestro caso, se encuentra restringido debido a los efectos estéricos del sustituyente R, siendo el intermedio propargílico la especie organometálica más estable y, por tanto, la que reacciona dando lugar exclusivamente al producto de alenilación.

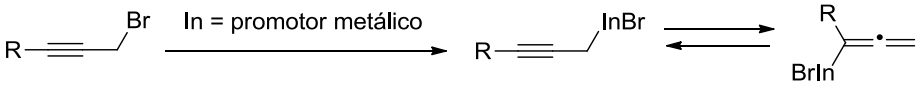


Figura I.22

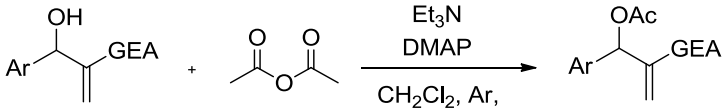
Por otro lado, se sintetizaron los acetatos Baylis–Hillman. El primer paso en la síntesis de estos aductos es la preparación de los correspondientes alcoholes.[295] Para ello, se hicieron reaccionar los alquenos activados y los aldehídos correspondientes en presencia de DABCO, obteniéndose los productos **33** con rendimientos variables (Esquema I.166).

295 (a) B. R.V. Ferreira, R. V. Pirovani, L. G. Souza-Filho, F. Coelho, *Tetrahedron,* **2009**, *65*, 7712; (b) Y. Shang, D. Wang, J. Wu, *Synth. Commun*. **2009**, *39*, 1035; (c) J. Feng, X. Lu, A. Kong, X. Han, *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 6035; (d) X. Mi, S. Luo, J.-P. Cheng, *J. Org. Chem*, **2005**, *70*, 2338.

33a Ar = Ph, GEA = CO_2Me (69%)
33b Ar = 4-MeC_6H_4, GEA = CO_2Me (30%)
33c Ar = 4-MeC_6H_4, GEA = CN (59%)

Esquema I.166

La subsiguiente protección del grupo hidroxilo como acetato por tratamiento con anhídrido acético en presencia de Et_3N como base y en atmósfera inerte condujo a los acetatos Baylis–Hillman **34** (Esquema I.167).



33a Ar = Ph, GEA = CO_2Me
33b Ar = 4-MeC_6H_4, GEA = CO_2Me
33c Ar = 4-MeC_6H_4, GEA = CN

34a (68%)
34b (69%)
34c (65%)

Esquema I.167

1.2.2.1.2. REACCIÓN DE HETEROCICLACIÓN CON ACOPLAMIENTO CRUZADO

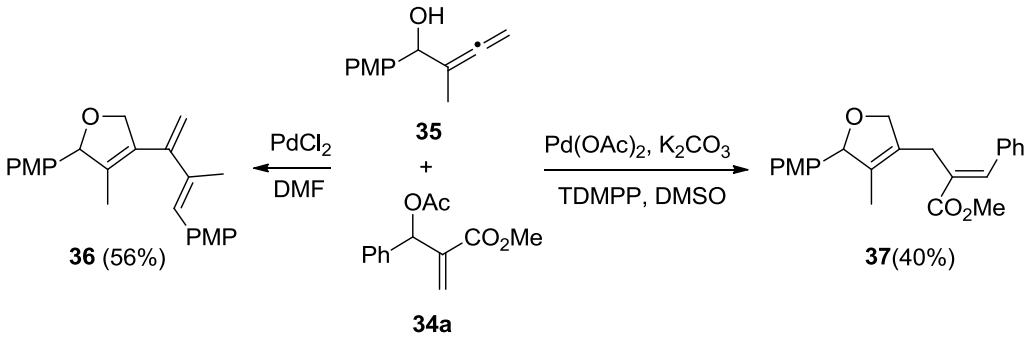
En nuestro grupo de trabajo se habían llevado a cabo ensayos preliminares sobre la reacción de heterociclación con acoplamiento cruzado entre un α-alenol derivado de un aldehído aromático y un acetato Baylis–Hillman.[296] Para optimizar las condiciones de reacción se probaron diferentes sales de paladio [$PdCl_2$, $PdCl_2(MeCN)_2$, y $Pd(OAc)_2$] como catalizadores, diferentes disolventes (*N,N'*-dimetilformamida, acetonitrilo, y dimetilsulfóxido), y aditivos (carbonatos alcalinos y fosfinas).

Inicialmente se ensayó la reacción entre el α-alenol **35** y el acetato Baylis–Hillman **34a** catalizada por $PdCl_2$, y se observó que conducía al producto homodímero **36**, resultado de una oxiciclación alénica seguida de un acoplamiento con otra molécula de aleno, en lugar de un acoplamiento con el aducto Baylis–Hillman.

Tras realizar diversos ensayos, se encontró que las condiciones más eficientes para el acoplamiento cruzado fueron la combinación de $Pd(OAc)_2$, K_2CO_3 y tris(2,6-dimetoxifenil)fosfina (TDMPP) en DMSO. En estas condiciones se generó como único

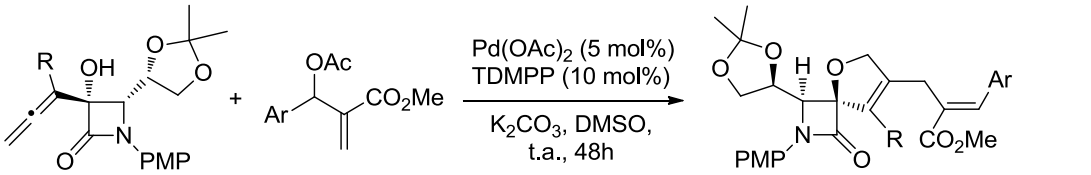
296 Teresa Martínez del Campo, Tesis Doctoral, Universidad Complutense de Madrid, **2009**.

producto el dihidrofurano funcionalizado **37** (Esquema I.168). Se intentó realizar la sustitución de la TDMPP por PPh_3, pero el rendimiento obtenido para el producto **37** fue menor (20%), lo que puso de manifiesto la necesidad de utilizar una fosfina más rica en electrones.



Esquema I.168

A la vista de estos resultados, escogimos α-alenoles terciarios como sustratos con el fin de determinar la aplicabilidad de esta secuencia tándem para la preparación de espirociclos, que debido a su topología atípica resultan atractivos en Química Orgánica. En particular, el objetivo era la preparación de la unidad estructural de β-lactama espiránica, de relevancia biológica. De esta manera se ensayó esta reacción utilizando sustratos α-alénicos-β-lactámicos. Así, la reacción entre los α-alenoles **32a** y **32b** y los acetatos Baylis–Hillman **34a** y **34b** condujo selectivamente a las espiroazetidinonas deseadas **38a–d** con rendimientos moderados (Esquema I.169).

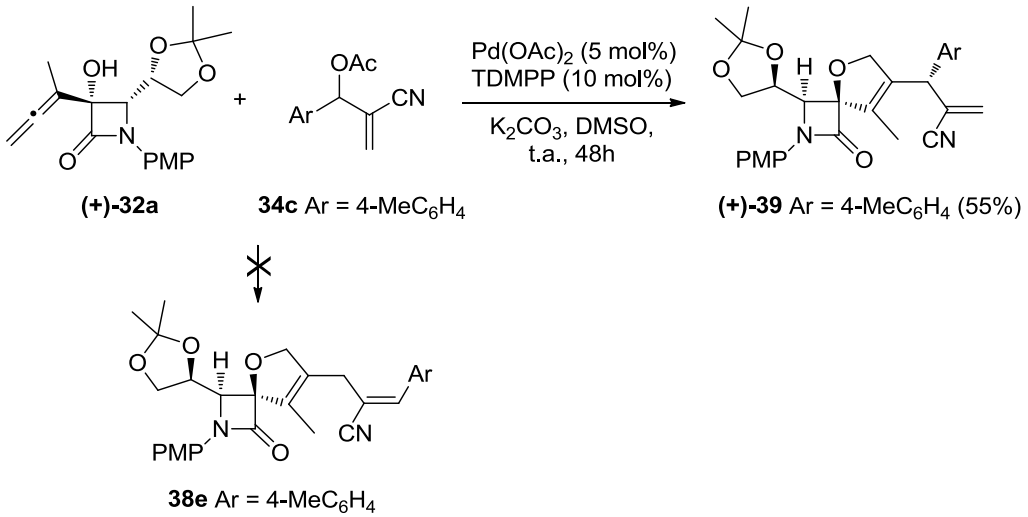


(+)-32a R = Me	**34a** Ar = Ph	**(+)-38a** R = Me, Ar = Ph (71%)
(+)-32a R = Me	**34b** Ar = 4-MeC_6H_4	**(+)-38b** R = Me, Ar = 4-MeC_6H_4 (44%)
(+)-32b R = Ph	**34a** Ar = Ph	**(+)-38c** R = Ph, Ar = Ph (51%)
(+)-32b R = Ph	**34b** Ar = 4-MeC_6H_4	**(+)-38d** R = Ph, Ar = 4-MeC_6H_4 (50%)

Esquema I.169

Por el contrario, cuando el α-alenol (+)-**32a** y el acetato Baylis–Hillman **34c**, en el que el grupo electroatractor es un nitrilo, se sometieron a este mismo protocolo de catálisis por Pd(II), la reacción no condujo al aducto esperado **38e**, producto de una sustitución S_N2' por ataque a la posición metilénica más alejada del grupo saliente con migración del doble enlace. Sorprendentemente, en estas condiciones la reacción dio únicamente la

espiroazetidinona (+)-**39**, probablemente por una sustitución S_N1 regio- y diasteroespecífica (Esquema I.170).



Esquema I.170

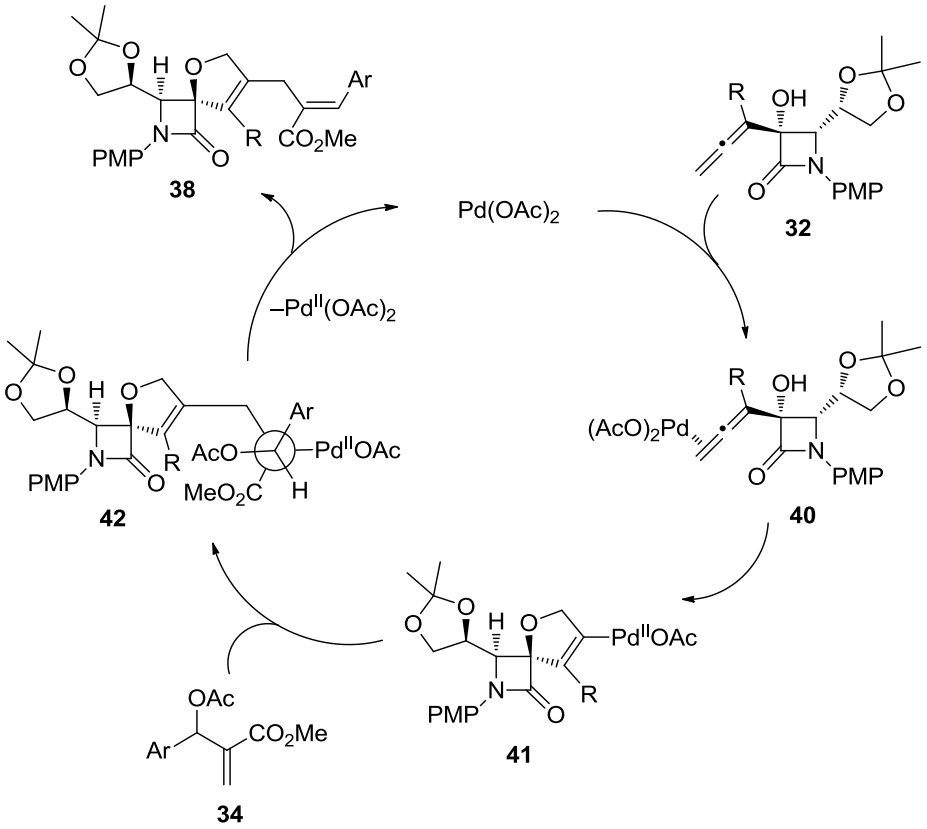
La diferente reactividad de ambos tipos de acetatos Baylis–Hillman podría explicarse por la diferencia en las capacidades resonantes e inductivas de los grupos éster y ciano. Probablemente, la presencia del sustituyente ciano en el aducto Baylis–Hillman favorece la reactividad del carbono bencílico, facilitando la sustitución S_N1 frente a la S_N2'.[297]

La asignación de la configuración del carbono de tipo bencílico se hizo teniendo en cuenta consideraciones mecanísticas. La total diastereoselectividad en la formación de la espiroazetidinona **(+)-39** podría explicarse por el impedimento entre las especies de paladio formadas y el grupo arilo del acetato Baylis-Hillman, por lo que el grupo menos impedido del anillo β-lactámico (el átomo de hidrógeno) se colocaría en el mismo plano que el grupo arilo.

Para la formación de los productos **38** por reacción de heterociclación con acoplamiento cruzado de α-alenoles y acetatos Baylis–Hillman se ha propuesto el ciclo catalítico que se muestra en el Esquema I.171. La coordinación inicial del paladio(II) al grupo 1,2-dieno del α-alenol **32** conduciría a un complejo de alenopaladio **40**, que sufriría una oxipaladación intramolecular regiocontrolada generando un intermedio paladadihidrofurano **41**. El acoplamiento del intermedio de vinilpaladio(II) **41** con los

297 Para estereocontrol acíclico en reacciones S_N1 vía intermedios iónicos bencílicos, véanse: (a) F. Mühlthau, D. Stadler, A. Goeppert, G. A. Olah, G. K. S. Prakash, T. Bach, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9668; (b) P. Rubenbauer, T. Bach, *Adv. Synth. Catal*. **2008**, *350*, 1125; (c) P. Rubenbauer, E. Herdtweck, T. Strassner, T. Bach, *Angew. Chem. Int. Ed*. **2008**, *47*, 10106.

aductos Baylis–Hillman protegidos **34** conduciría a las especies **42**, y tendría lugar regioselectivamente en el átomo de carbono metilénico de **34** alejado del grupo acetato. Finalmente, una *trans*-β-deacetoxipaladación generaría de manera altamente estereoselectiva los [(2,5-dihidrofuran-3-il)metil]acrilatos **38** únicamente como isómeros *E*, con la subsiguiente regeneración del catalizador de Pd(II).



Esquema I.171

I.2.2.2. CICLOISOMERIZACIÓN/ACOPLAMIENTO CRUZADO DE β,γ-ALENIL-DIOLES CON ACETATOS α-ALÉNICOS

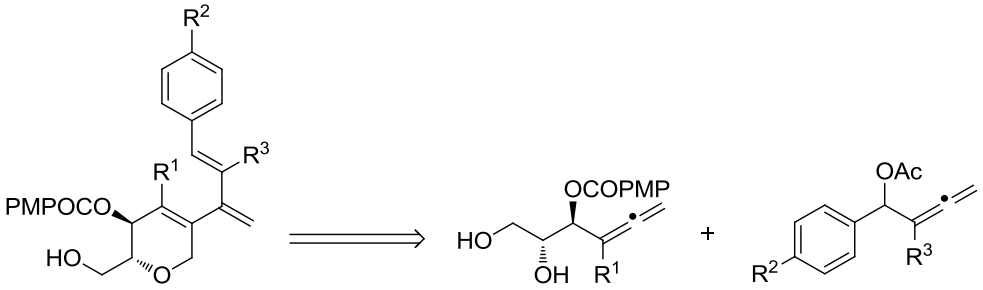
Las reacciones de ciclación con acoplamiento cruzado entre dos alenos diferentes no han sido muy estudiadas y los trabajos publicados describen la formación de heterociclos de cinco eslabones.[298] Además, las reacciones de heterociclación de alenos con dos centros nucleófilos contiguos son escasas, ya que presentan problemas de quimioselectividad.[299]

---

298 Véanse referencias de 158 a 164.

299 Véanse referencias 29 y 59.

Por otro lado, los anillos de pirano están presentes en una amplia variedad de productos naturales. Especialmente, los 3,6-dihidropiranos son de particular importancia para la síntesis de moléculas con estructuras más complejas.[300] Por ello, nos planteamos la síntesis de 3,6-dihidropiranos funcionalizados a través de una reacción de heterociclación con acoplamiento cruzado catalizada por paladio entre dos moléculas diferentes, ambas con una funcionalidad alénica, y una de ellas, además, con dos centros nucleófilos en su estructura. (Esquema I.172).



Esquema I.172

1.2.2.2.1. SÍNTESIS DE PRECURSORES DE ACOPLAMIENTO

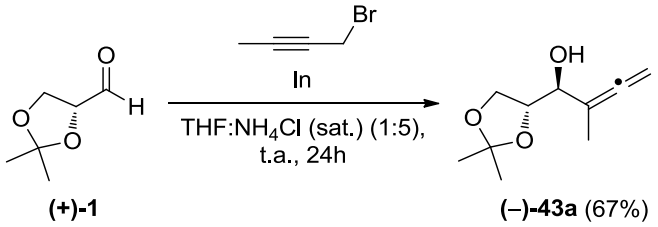
Para llevar a cabo la reacción de acoplamiento fue necesario preparar tanto los acetatos α-alénicos como los β,γ-alenil-dioles.

Los β,γ-alenil-dioles se prepararon utilizando como precursor el (*R*)–2,3-*O*-isopropilidengliceraldehído (+)-**1.** En primer lugar, se llevó a cabo la reacción de alenilación de este aldehído de dos maneras diferentes.

Tratando el (*R*)–2,3-*O*-isopropilidengliceraldehído (+)-**1** en condiciones de tipo Barbier con 1-bromo-2-butino en presencia de indio y en un medio THF/NH_4Cl(sat.) se obtuvo, con total regioselectividad, buen rendimiento y como único isómero el α-alenol (–)-**43a** (Esquema I.173).[301]

300 Véanse referencias de 236 a 238

301 Véase referencia 63.



Esquema I.173

La alenilación del aldehído (+)-**1**, tuvo lugar con total diastereoselectividad.[302] Esto se debe a que el (*R*)-2,3-*O*-isopropilidengliceraldehído (+)-**1** contiene un sistema rígido de dioxolano. En la Figura I.23 se esquematiza el modelo estereoquímico propuesto para la alenilación del grupo formilo de (+)-**1**.[303] Se postula la formación de un intermedio cíclico en el que el indio estaría coordinado al átomo de oxígeno en β y al oxígeno carbonílico, no incluyendo complejación con el grupo α-alcoxilo. Consecuentemente, el ataque del nucleófilo se produce preferentemente por la cara anterior (cara Si) del aldehído, ya que es la menos impedida, generando así el isómero *anti*-**43a**.

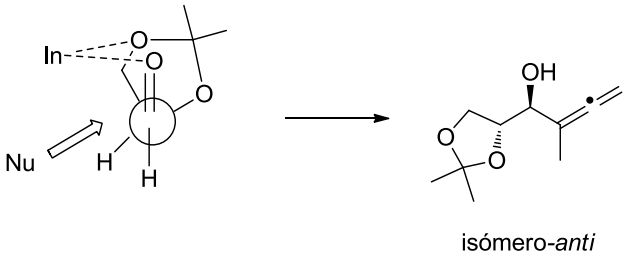
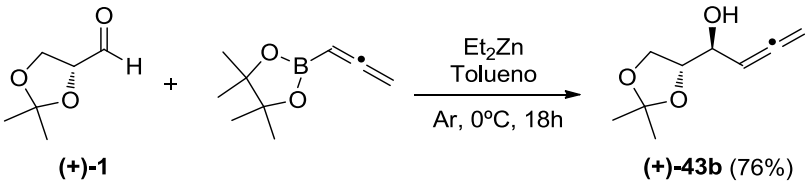


Figura I.23

Tomando como precursor el mismo aldehído y tratándolo con el éster pinacolínico del ácido alenil-borónico, en presencia de dietilzinc y con tolueno como disolvente, se obtuvo el α-alenol (+)-**43b**, sin sustituir en la posición interna del aleno (Esquema I.174).[304]



Esquema I.174

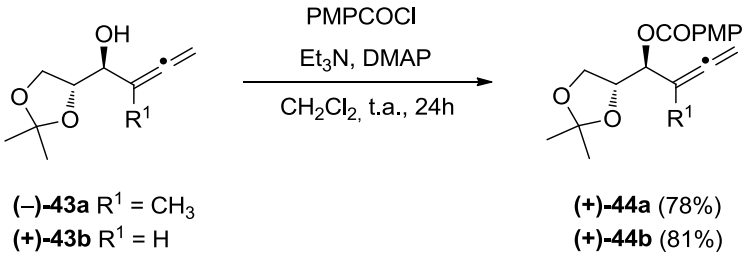
---

302 El α-alenol (–)-**43a** había sido preparado previamente como mezcla de regio- y diasteréomeros utilizando química de estannanos: A. McCluskey, I. W. Muderawan, D. Muntari, J. Young, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7811.

303 J. Jurczak, S. Pikul, T. Barer, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 447.

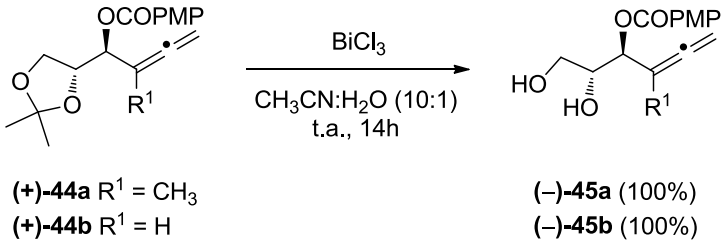
304 D. R. Fandrick, J. Saha, K. R. Fandrick, S. Sanyal, J. Ogikubo, H. Lee, F. Roschangar, J. J. Song, C. H. Senanayake, *Org. Lett*. **2011**, *13*, 5616.

Una vez obtenidos estos α-alenoles, se procedió a la protección del grupo hidroxilo para evitar que este pudiera interferir en las reacciones de ciclación de los β- y γ-alenoles de interés. Este grupo se protegió como éster con el cloruro de *p*-anisoilo, en presencia de trietilamina y DMAP. De este modo, se obtuvieron los benzoatos α-alénicos **44** con buenos rendimientos (Esquema I.175).



Esquema I.175

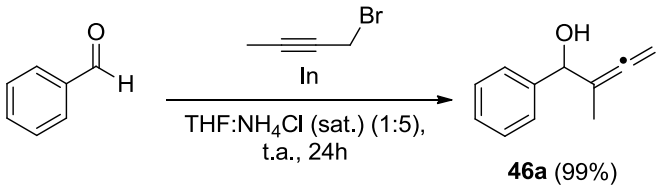
Por último, para la obtención de los β,γ-alenil-dioles se llevó a cabo la desprotección del grupo acetónido de los compuestos **44** con tricloruro de bismuto en un medio acetonitrilo/agua, obteniéndose los compuestos deseados **45** con excelentes rendimientos (Esquema I.176)



Esquema I.176

Por otro lado, los acetatos α-alénicos se prepararon a partir de los aldehídos aromáticos correspondientes por reacción de alenilación y subsiguiente protección del alcohol generado como acetato.

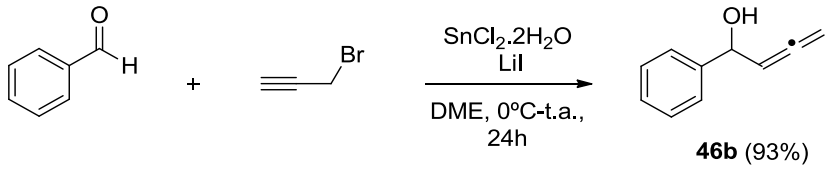
En el caso del α-alenol **46a**, la alenilación se llevó a cabo por reacción del benzaldehído con 1-bromo-2-butino en presencia de indio y en un medio THF/NH_4Cl(sat.). Así, se obtuvo el alcohol α-alénico **46a** con rendimiento casi cuantitativo (Esquema I.177).



Esquema I.177

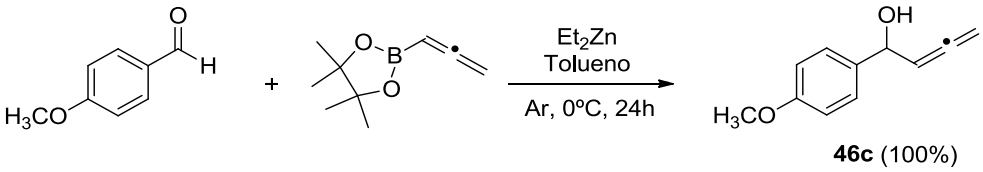
Además, se sintetizaron tres alenoles sin sustituir en la posición interna del aleno, cada uno de ellos mediante un procedimiento diferente.

El α-alenol **46b** se preparó con excelente rendimiento por reacción del benzaldehído con bromuro de propargilo en presencia de yoduro de litio y cloruro de estaño (Esquema I.178).[305]



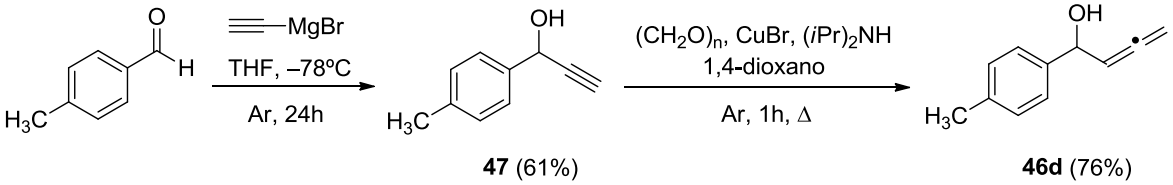
Esquema I.178

El α-alenol **46c**, derivado del anisaldehído se preparó de la misma manera que el α-alenol **(+)-43b**, por reacción del anisaldehído con el éster pinacolínico del ácido alenil-borónico, en presencia de dietilzinc (Esquema I.179).



Esquema I.179

Por último, el α-alenol **46d**, se preparó en dos etapas partiendo del *p*-metilbenzaldehído, una adición de bromuro de etilnilmagnesio al grupo carbonilo, seguida de una homologación de Crabbé sobre el alquinol resultante (Esquema I.180).

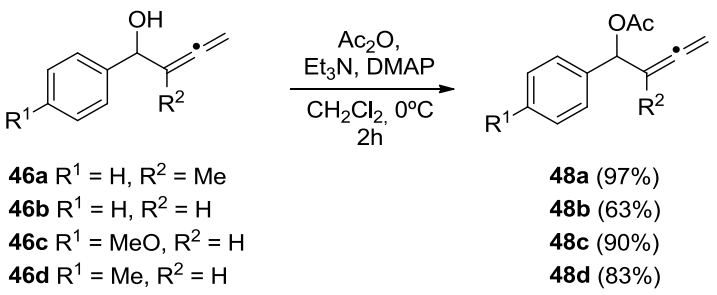


Esquema I.180

Una vez obtenidos los α-alenoles aromáticos fue necesaria su protección. Esta se llevó a cabo en forma de ésteres, tratando los alenoles **46** con anhídrido acético, en presencia de trietilamina y DMAP en diclorometano. De esta forma se obtuvieron los acetatos α-alénicos **48** con buenos rendimientos (Esquema I.181).

---

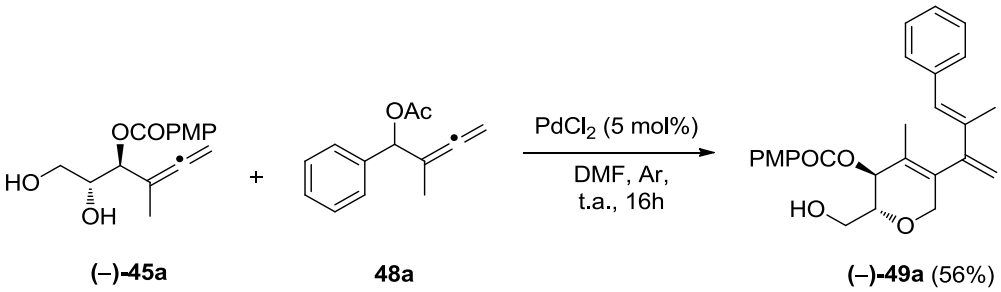
305 T. Seiser, N. Cramer, *Angew. Chem. Int. Ed*. **2008**, *47*, 9294.



Esquema I.181

1.2.2.2.2. REACCIÓN DE HETEROCICLACIÓN CON ACOPLAMIENTO CRUZADO

En nuestro grupo de trabajo se habían llevado a cabo ensayos preliminares sobre la reacción de heterociclación con acoplamiento cruzado entre un β,γ-alenildiol y un α-alenol protegido.[306] Con el fin de controlar tanto la quimio- y regioselectividad de la reacción y obtener como únicos productos los 3,6-dihidropiranos, como la estereoquímica del nuevo doble enlace formado, se ensayaron diferentes condiciones experimentales. Tras ensayar diferentes sales de paladio como catalizadores [$PdCl_2$, $Pd(OAc)_2$ y $Pd(PPh_3)_4$] y varios disolventes (*N,N'*-dimetilformamida, acetonitrilo, y dimetilsulfoxido), se encontró que las condiciones más eficientes para el acoplamiento fueron la utilización de $PdCl_2$ en *N,N'*-dimetilformamida. Cuando estas condiciones se ensayaron sobre el β,γ-alenildiol (–)-**45a** y el acetato α-alénico **48a** se generó como único producto el dihidropirano (–)-**49a** de forma totalmente quimio- y regioselectiva (Esquema I.182).

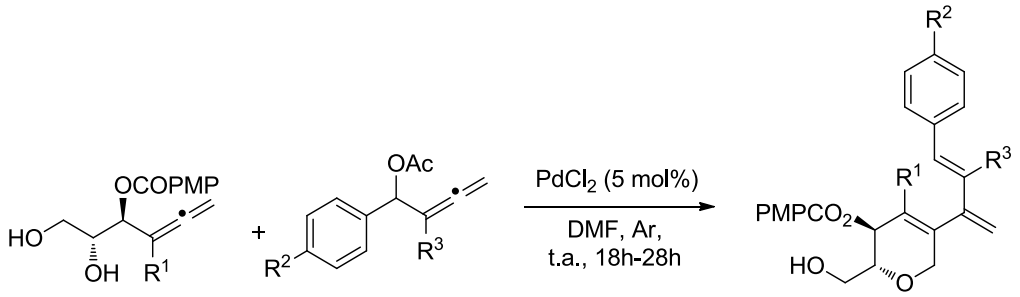


Esquema I.182

Con el fin de extender esta metodología llevamos a cabo la reacción de ciclación con acoplamiento cruzado con diversos alenos no sustituidos en la posición interna. Así se obtuvieron, con rendimientos moderados, los distintos dihidropiranos funcionalizados **49** (Esquema I.183). La formación del heterociclo de seis miembros puede explicarse mediante

306 Véase referencia 296.

una oxiciclación 6-*endo* producto del ataque del grupo hidroxilo secundario al carbono terminal de la funcionalidad alénica en el β,γ-alenildiol, seguida del acoplamiento carbono–carbono con el carbono central alénico del correspondiente compuesto **48**, que da lugar al grupo 4-aril-buta-1,3-dieno unido al carbono C5 del dihidropirano.

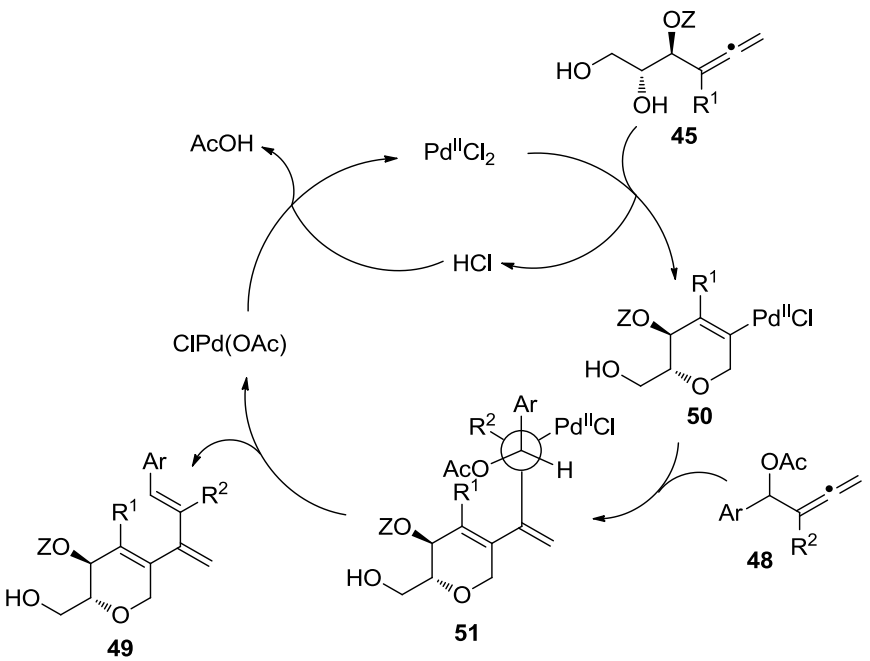


(–)-45a R^1 = Me	**48b** R^2 = H, R^3 = H	**(–)-49b** (44%)
(–)-45a R^1 = Me	**48c** R^2 = MeO, R^3 = H	**(–)-49c** (52%)
(–)-45a R^1 = Me	**48d** R^2 = Me, R^3 = H	**(–)-49d** (50%)
(–)-45b R^1 = H	**48a** R^2 = H, R^3 = Me	**(–)-49e** (50%)

Esquema I.183

Todos los productos **49** se obtuvieron enantioméricamente puros, lo que indica que la integridad estereoquímica de los estereocentros en posiciones α y β respecto al aleno en los sustratos **45** se mantiene intacta durante el proceso. Además, los productos **49** se obtuvieron como isómeros *E* en el nuevo doble enlace formado. Esto se comprobó con las constantes de acoplamiento de los protones del doble enlace en el espectro de ^{1}H-RMN del compuesto (–)-**49b**. El resto de los dihidropiranos **49** se asignaron por analogía con este.

En el Esquema I.184 se muestra un posible mecanismo para la formación de los dihidropiranos funcionalizados **49**. En primer lugar se daría una oxipaladación intramolecular quimio- y regiocontrolada del β,γ-alenildiol **45**, lo que generaría el intermedio de paladadihidropirano **50**. Este intermedio evolucionaría mediante una reacción de acoplamiento cruzado con el acetato α-alénico **48**. El acoplamiento del intermedio de alquenil-paladio(II) **50** con los α-alenoles protegidos **48** se daría selectivamente en el carbono central de la funcionalidad alénica del compuesto **48**. De esta manera se generaría la especie **51**, que sufriría una *trans*-β-deacetoxipaladación para generar, de manera altamente estereoselectiva los buta-1,3-dienil-dihidropiranos **49** como únicos isómeros *E* con regeneración del catalizador de paladio. Es importante destacar que la oxipaladación de los sustratos **45** tiene lugar de manera totalmente quimioselectiva en el β-alenol ya que no se detectan los heterociclos correspondientes a una ciclación del γ-alenol o del α-alenol protegido.



Esquema I.184

Para entender mejor el mecanismo de la formación de los dihidropiranos **49** se realizaron cálculos DFT.

En primer lugar, se calcularon los posibles modos de oxiciclación tanto para el grupo β-alenol como para el γ-alenol del compuesto (–)-**45a** (Figura I.24). Son posibles las oxiciclaciones intramoleculares 7-*endo-trig*, 6-*exo-dig*, 6-*endo-dig*, 6-*endo-trig*, 5-*exo-dig* y 5-*exo-trig* partiendo de los complejos de aleno-paladio $\mathbf{RC_d}$ y $\mathbf{RC_p}$, que se formarían por coordinación de los dobles enlaces distal ($\mathbf{RC_d}$) o próximo ($\mathbf{RC_p}$,) del aleno al catalizador de paladio. En principio, todos estos modos de ciclación están permitidos por las reglas de Baldwin.[307]

La coordinación del doble enlace externo del aleno al catalizador proporciona el complejo Pd-η^2-aleno $\mathbf{RC_d}$ (Pd–C1 = 2.103 Å, Pd–C2 = 2.105 Å). Este complejo es más estable ($\Delta\Delta G$ = 2.8 kcal/mol) que el correspondiente a la coordinación η^2 del doble enlace interno del aleno al catalizador $\mathbf{RC_p}$ (Pd–C2 = 2.024 Å, Pd–C2 = 2.267 Å), probablemente debido a efectos estéricos. La transferencia de carga neta del sistema π al catalizador del complejo $\mathbf{RC_d}$ (–0.356) es ligeramente menor que la del complejo $\mathbf{RC_p}$ (–0.375).

307 (a) J. E. Baldwin, R. C. Thomas, L. I. Kruse, L. Silberman, *J. Org. Chem*. **1977**, *42*, 3846; (b) J. E. Baldwin, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 734; (c) J. E. Baldwin, J. Cutting, W. Dupont, L. Kruse, L. Silberman, R. C. Thomas, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 736; (d) J. E. Baldwin, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 738.

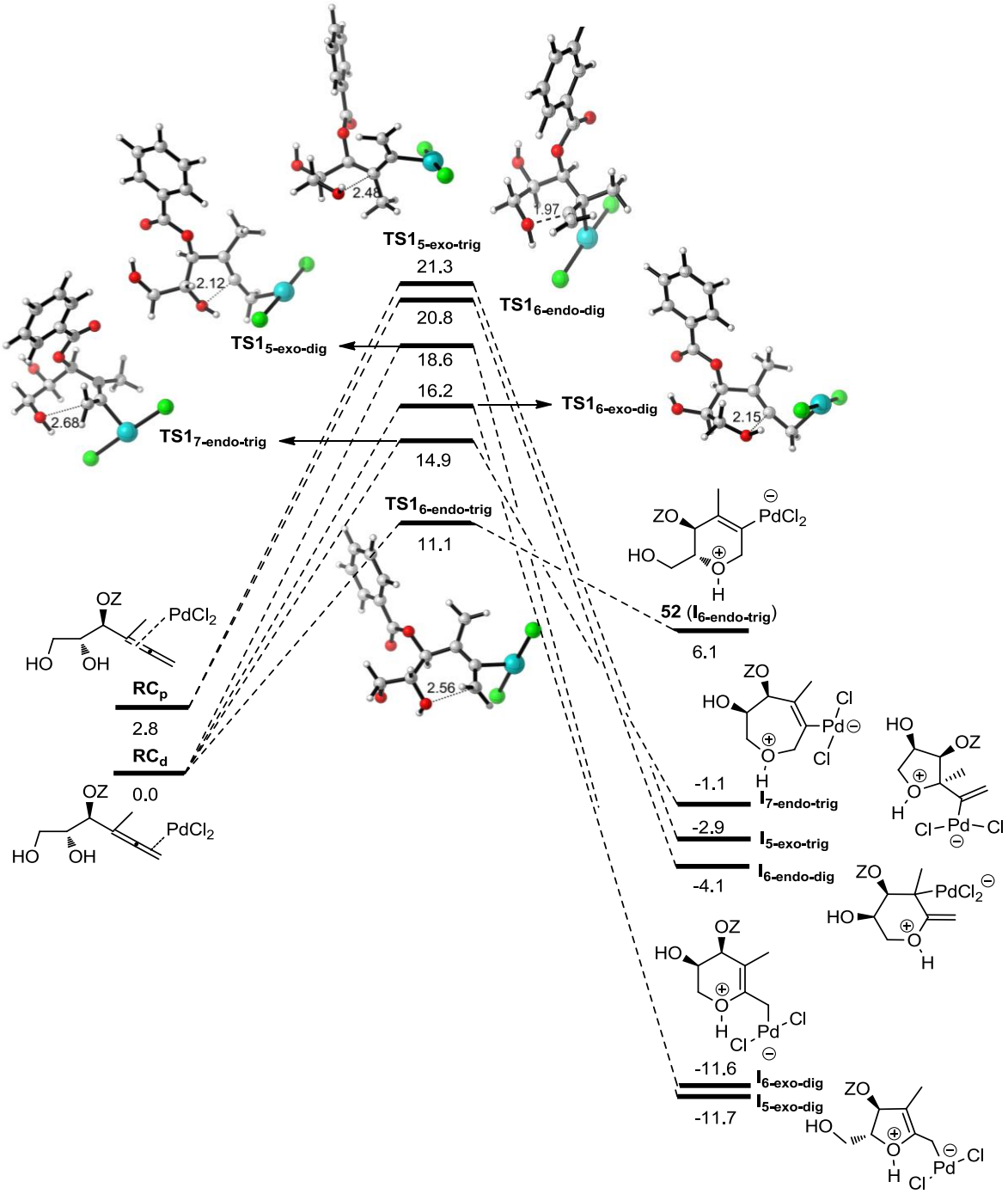


Figura I.24: Perfil de energías libres ΔG_{298} (kcal/mol) para las posibles heterociclaciones de **(–)-45a** catalizadas por $PdCl_2$. Las distancias de enlace se dan en Angstroms.

Los cálculos indican que la estructura con menor energía de transición es **TS1$_{6\text{-}endo\text{-}trig}$**, lo que supone una ciclación 6-*endo-trig* a través de una conformación tipo silla para formar el intermedio de σ-alquenilpaladio **52** (**I$_{6\text{-}endo\text{-}trig}$**). Este resultado no es del todo inesperado, ya que existen numerosas ciclaciones catalizadas por metales en alenoles que transcurren a través de una ciclación *endo-trig*.[308] Cabe destacar que las estructuras de transición de las ciclaciones *endo* (**TS1$_{7\text{-}endo\text{-}trig}$** y **TS1$_{6\text{-}endo\text{-}trig}$**) se alcanzan a través de distancias mayores del enlace C–O en formación y son más estables (favorables) que los otros procesos, probablemente debido a los menores impedimentos estéricos. Las estructuras de transición alternativas para el ataque nucleófilo intramolecular del alcohol al aleno activado, que involucran a los grupos β- o γ-alenol y/o a otras posiciones alénicas, muestran valores de la energía de activación más altos que **TS1$_{6\text{-}endo\text{-}trig}$** ($\Delta\Delta G^{\#}$ = 3.8 – 10.2 kcal/mol). Estas diferencias de energía son lo suficientemente altas para confirmar la preferencia cinética por la formación quimio- y regioselectiva del esqueleto de dihidropirano, lo que concuerda con los resultados obtenidos experimentalmente.

Además, se observa una interacción anagóstica leve[309, 310] en las estructuras **TS1$_{7\text{-}endo\text{-}trig}$** y **TS1$_{6\text{-}endo\text{-}trig}$**, entre el hidrógeno del sustituyente metilo del aleno y el paladio (las distancias Pd…H son de 2.776 y 2.740 Å, respectivamente, que son ligeramente más cortas que la suma de los radios de Van der Waals de Pd e H, que es de 2.84 Å).[311] Esta interacción puede estabilizar ligeramente estas estructuras de transición. Sin embargo, esta interacción desaparece en el subsiguiente intermedio **52**.

---

308 Para algunas ciclaciones *endo-trig* de alenos, véanse: (a) D. Eom, D. Kang, P. H. Lee, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7447; (b) M. Asikainen, N. Krause, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2305; (c) A. S. K. Hashmi, M. C. Blanco, D. Fischer, J. W. Bats, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1387; (d) A. Hoffmann-Röder, N. Krause, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2537.

309 Este tipo de interacción es de naturaleza electrostática y se caracteriza por distancias M-H relativamente más largas y ángulos de enlace M-C-H mayores que en las interacciones agósticas. Además los análisis NBO descartan interacciones de 2 electrones y 3 centros, distintivas de una interacción agóstica: M. Brookhart, M. L. H. Green, G. Parkin, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2007**, *104*, 6908.

310 Para ejemplos de interacción anagóstica Pd...H, véanse: (a) N. Singh, A. J. Elias, *Dalton Trans*., **2011**, *40*, 4882; (b) A. John, M. M. Shaikh, R. J. Butcher, P. Ghosh, *Dalton Trans.,* **2010**, *39*, 7353; (c) D. Braga, F. Grepioni, E. Tedesco, K. Biradha, G. R. Desiraju, *Organometallics,* **1997**, *16*, 1846.

311 J. E. Huheey, E. A. Keiter, R. L. Keiter, *En Inorganic Chemistry: Principles of Structure and Reactivity*, 4ª edición, HarperCollins, New York, USA, **1993**.

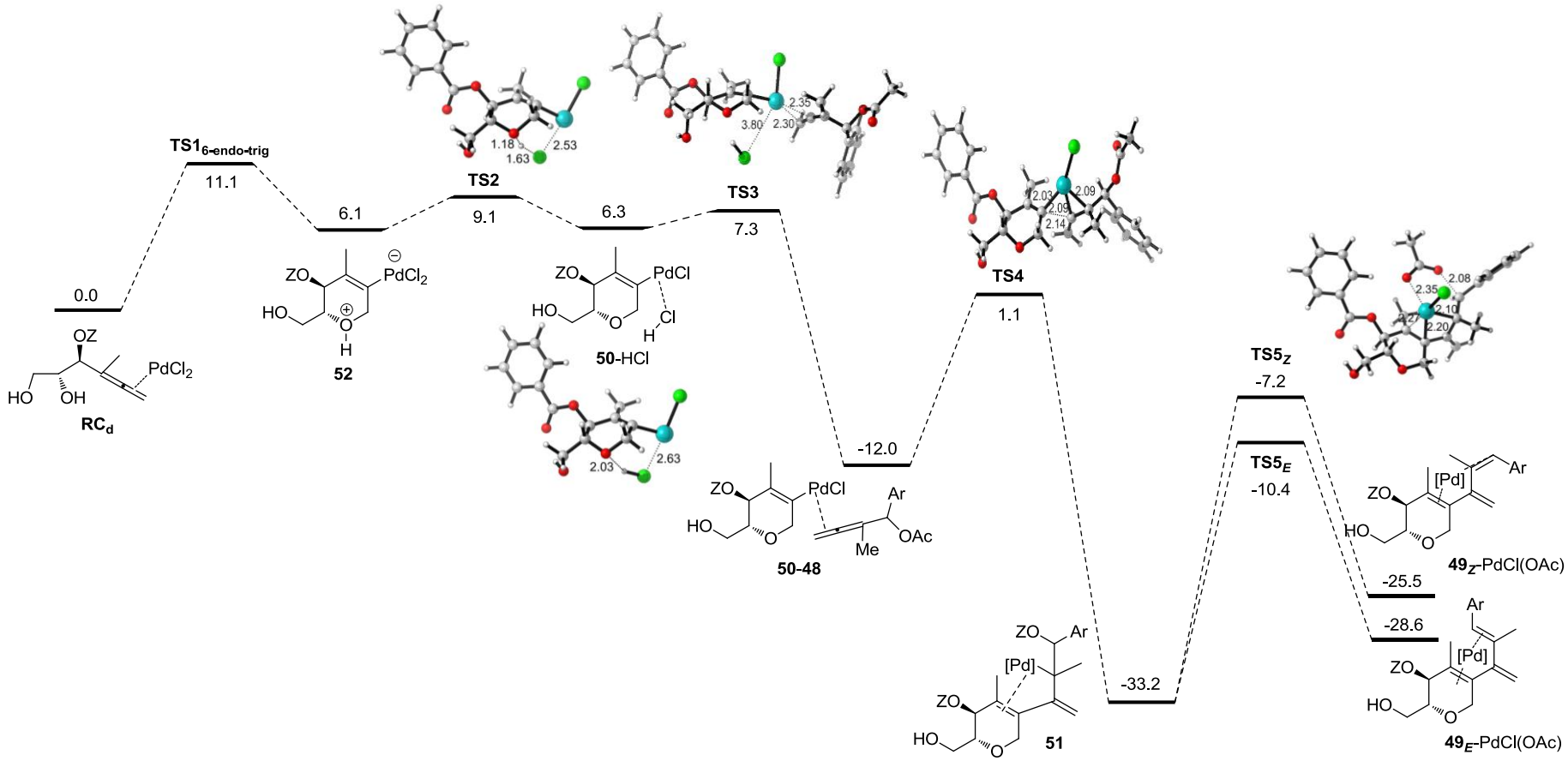


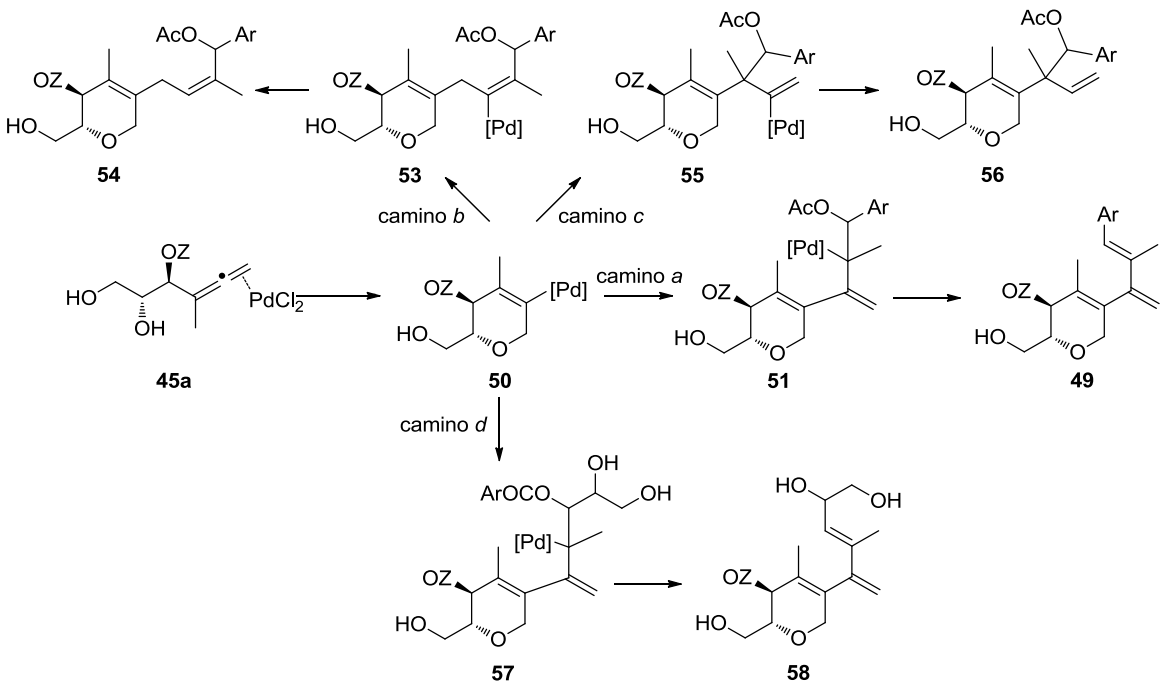
Figura I.25: Perfil de energías libres ΔG_{298} (kcal/mol) para la reacción de heterociclación/acoplamiento cruzado catalizada por Pd del β,γ-alenildiol (–)-**45a** con el acetato α-alénico **48a**

La formación del intermedio zwiteriónico **52** es endotérmica, en contraste con los intermedios heterocíclicos alternativos. El intermedio **52** muestra un fuerte enlace de hidrógeno entre el OH endocíclico y uno de los ligandos Cl del $PdCl_2$ (1.879 Å) y esta interacción distorsiona la posición del catalizador [el ángulo diedro Pd–C–C–C(H_3) se desvía 27º de la coplanaridad ideal]. Esta distorsión podría explicar la alta energía que presenta el intermedio **52**.

En la Figura I.25 se muestra el perfil de energía de los distintos pasos de la reacción entre el β,γ-alenildiol **(–)-45a** y el acetato α-alénico **48a**. Como ya se ha discutido, el primer paso es la coordinación del doble enlace externo del aleno al catalizador y la posterior ciclación 6-*endo-trig* que conduce al intermedio **52**. El enlace de hidrógeno formado en este intermedio promueve posteriormente, y a través del estado de transición **TS2** la formación del intermedio **50**-HCl de forma rápida (la barrera de energía es de tan solo 3.0 kcal/mol desde el intermedio oxicíclico **52**) y termoneutra. La molécula de HCl formada, que se encuentra débilmente unida al metal de transición en el intermedio de alquenil-paladio(II) **50**, es desplazada por una molécula del acetato α-alénico **48** a través de una barrera de muy baja energía (1.0 kcal/mol) vía un mecanismo asociativo a través del estado de transición **TS3**. Así se formaría el complejo de alenopaladio **50-48**.

Antes de continuar con el estudio, cabe mencionar que se pueden prever varios caminos posibles desde el intermedio **50** (Esquema I.185). En primer lugar, como ya se ha mencionado, un acoplamiento cruzado regioselectivo con el carbono alénico central del compuesto **48a**, seguido de una β-deacetoxipaladación generaría, de una forma altamente estereoselectiva, el buta-1,3-dienil dihidropirano **49a** (camino *a*). En segundo lugar, se pueden postular dos caminos diferentes desde **50** que involucrarían un acoplamiento cruzado con otra posición diferente de la central del grupo aleno del acetato α-alénico, ambos seguidos de una etapa de protonolisis que liberaría HCl y generaría los productos **54** y **56** (caminos *b* y *c*). Finalmente, podría ocurrir que se diese un homoacoplamiento con una segunda unidad de **45a** (camino *d*).

Para esclarecer estos posibles modos de reactividad y ver cuál de ellos es más favorable, se ha calculado el perfil de energía de cada una de las rutas.



Esquema I.185

Para el proceso de acoplamiento cruzado con el carbono central del aleno del compuesto **48a** (camino *a*), los cálculos revelan que el complejo η^2 **50-48** (Figura I.25) evolucionaría al complejo **51** vía el estado de transición **TS4**, que está asociado con la formación del enlace C–C (2.140 Å) con el carbono central (C2) del grupo aleno del compuesto **48a**. Este paso ocurre a través de una barrera de energía moderada ($\Delta G^{\#}$ = 13.1 kcal/mol, estando **TS4** 1.1 kcal/mol por encima de $\mathbf{RC_d}$) y es altamente exergónico (ΔG = –21.2 kcal/mol, siendo **51** 33.2 kcal/mol más estable que $\mathbf{RC_d}$), así que este proceso podría ser considerado como un proceso irreversible. Finalmente, un paso de β-deacetoxipaladación desde el complejo **51** conduciría a la formación del *trans*-buta-1.3-dienil dihidropirano $\mathbf{49}_{\boldsymbol{E}}$ y del complejo PdCl(OAc). Este paso transcurre a través de la estructura $\mathbf{TS5}_{\boldsymbol{E}}$, que presenta una ruptura parcial del enlace C–O (2.076 Å) y la coordinación incipiente del grupo acetato al centro metálico (2.348 Å), mientras que la coordinación del alqueno endocíclico con el paladio se elonga desde **51** (Δd = +0.008 y +0.045 Å). Es importante remarcar que la β-deacetoxipaladación tiene lugar asistida por la interacción Pd-acetato, así que ambos grupos deben adoptar la conformación *gauche* en torno al enlace C–C. Aunque este paso presenta una barrera de alta energía ($\Delta G^{\#}$ = 22.8 kcal/mol) desde el complejo **51**, y por tanto constituye la etapa limitante del proceso, hay que destacar que la estructura de transición $\mathbf{TS5}_{\boldsymbol{E}}$ es 21.5 kcal/mol más baja en energía que la estructura de transición de la heterociclación $\mathbf{TS1}_{\textbf{6-}\boldsymbol{endo}\textbf{-}\boldsymbol{trig}}$. El estado de transición $\mathbf{TS5}_{\boldsymbol{E}}$ evoluciona para formar el isómero *E* del buta-1,3-dienil dihidropirano $\mathbf{49}_{\boldsymbol{E}}$, en el que los

dobles enlaces, tanto el recién formado como el endocíclico, se encuentran coordinados de forma η^4 al centro metálico; de forma que en el aducto final **49$_E$**-PdCl(OAc), los dos dobles enlaces, y los ligandos cloro y OAc se disponen en conformación plano-cuadrada en torno al Pd. Por último, la especie PdCl(OAc) sufre una protonolisis con el HCl liberado, regenerando de esta manera el catalizador de $PdCl_2$ y formando AcOH como subproducto de la reacción. Cálculos previos realizados en nuestro grupo de trabajo para sustratos referibles confirmaron que el acoplamiento catalizado por paladio de alenoles y estructuras alílicas está favorecido cinética y termodinámicamente sobre la protonolisis del intermedio de σ-alquenil-paladio generado por ciclación 6-*endo-trig*.[312] El proceso global mostrado en la Figura I.25 es altamente exergónico (–28.6 kcal/mol).

Alternativamente, se ha calculado el proceso de β-deacetoxipaladación para el isómero *Z* de **49** (**49$_Z$**). Los resultados revelan que este proceso, que transcurriría vía **TS5$_Z$,** está cinéticamente ($\Delta\Delta G^{\#}$ = + 3.2 kcal/mol) y termodinámicamente ($\Delta\Delta G^{\#}$ = + 3.1 kcal/mol) desfavorecido frente al proceso análogo para el isómero *E*. Estos datos justificarían la completa estereoselectividad de la transformación, ya que experimentalmente se ha observado la obtención de los buta-1,3-dienil dihidropiranos **49** como únicos isómeros *E*.

Con respecto a los procesos alternativos de acoplamiento cruzado, los cálculos indican que el acoplamiento cruzado a través de la formación de un enlace C–C con el carbono terminal alénico de **48a** para formar **53** (camino *b*, Esquemas I.185 y I.186) a través de **TS4$_{terminal}$**, requiere una barrera de activación 2.4 kcal/mol menor que la necesaria para la formación de **51**. Este resultado no es inesperado, ya que el acoplamiento está estéricamente menos impedido. Sin embargo, se ha estimado que la evolución plausible[313] de **53** a **54** tiene lugar con una barrera de activación de 28.3 kcal/mol, un resultado comparable al obtenido en otros estudios teóricos,[314] pero mayor que el obtenido previamente en nuestro grupo de trabajo para estructuras menos impedidas en torno a los enlaces que se forman.[315] El estado de transición para la protonolisis de **53** a **54** muestra una energía libre relativa de –5.1 kcal/mol, 5.3 kcal/mol mayor que la de **TS5$_E$**.

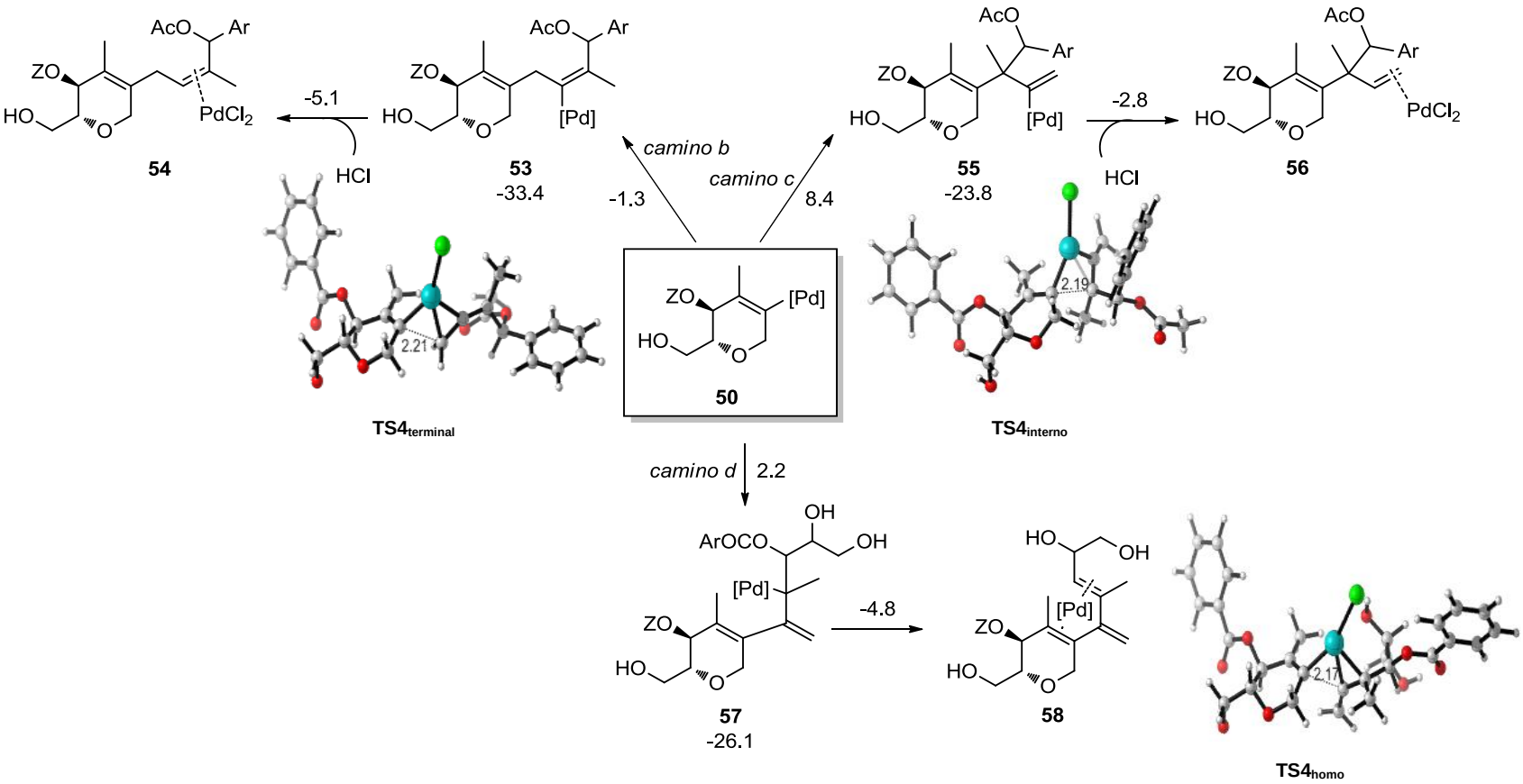
---

312 Véase referencia 72.

313 B. M. Cochran, F. E. Michael, *J. Am. Chem. Soc*. **2008**, *130*, 2786.

314 (a) Q. Peng, H. Yan, X. Zhang, Y.-D. Wu, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7487; (b) J. E. Bercaw, G. S. Chen, J. A. Labinger, B.-L. Lin, *Organometallics* **2010**, *29*, 4354.

315 Véase referencia 63.



Esquema I.186: Valores de energía libre relativos a **RC$_d$** (kcal/mol) calculados para los procesos de acoplamiento alternativos.

El acoplamiento cruzado con el carbono interno del grupo aleno de **48a** para formar **55**, a través de **TS4$_{interno}$** (camino *c*) está, como era esperable, cinéticamente desfavorecido por 7.3 kcal/mol con respecto al acoplamiento con el carbono central, ya que procede a través de una estructura de transición más impedida (Esquema I.186).

El análisis de los orbitales frontera del intermedio de alquenil-paladio **52** concuerda con la regioselectividad descrita. Así, el orbital dador corresponde al HOMO, un orbital molecular π deslocalizado correspondiente al átomo de carbono unido al Pd (coeficiente del C 0.49), y el orbital aceptor corresponde al LUMO+2 (que puede ser considerado como el orbital molecular localizado π*(C1=C2) sobre el doble enlace C=C menos sustituido del aleno, coeficientes orbitálicos de C1 = 1.18 y C2 = 1.19), mientras que el LUMO+5 (menos accesible, ΔE = 1.2 eV) está localizado principalmente en el orbital molecular π* C2=C3 del aleno entrante (Figura I.26).

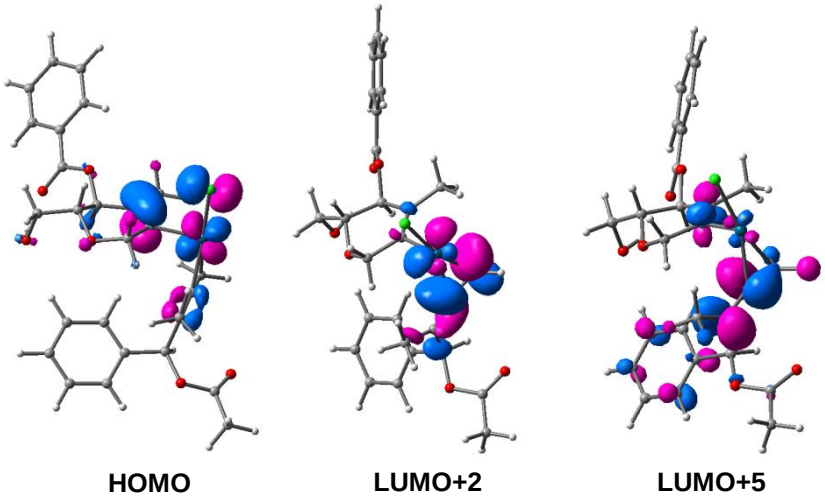


Figura I.26: Orbitales moleculares frontera del complejo de palada-dihidropirano **52** (valor de isosuperficie de 0.05 au).

Finalmente, se ha tenido en cuenta el proceso de homoacoplamiento con una segunda unidad de **45a** para formar **58** (Esquema I.186 y Figura I.27). Esta transformación procede a través del acoplamiento de **50** con el carbono alénico central del alenildiol **45a** para formar **57**, seguido de una β-deacetoxipaladación. Cabe destacar que el complejo **50-45**, formado por desplazamiento del HCl de la esfera de coordinación del metal por la molécula de **45a** entrante, es 10.1 kcal/mol más estable que **50-48**. Esto se debe, probablemente, a la formación de un enlace de hidrógeno entre el grupo hidroxilo en γ del aleno entrante y el sustituyente OH del heterociclo, como sugiere el valor de la distancia entre ambos (1.867 Å).

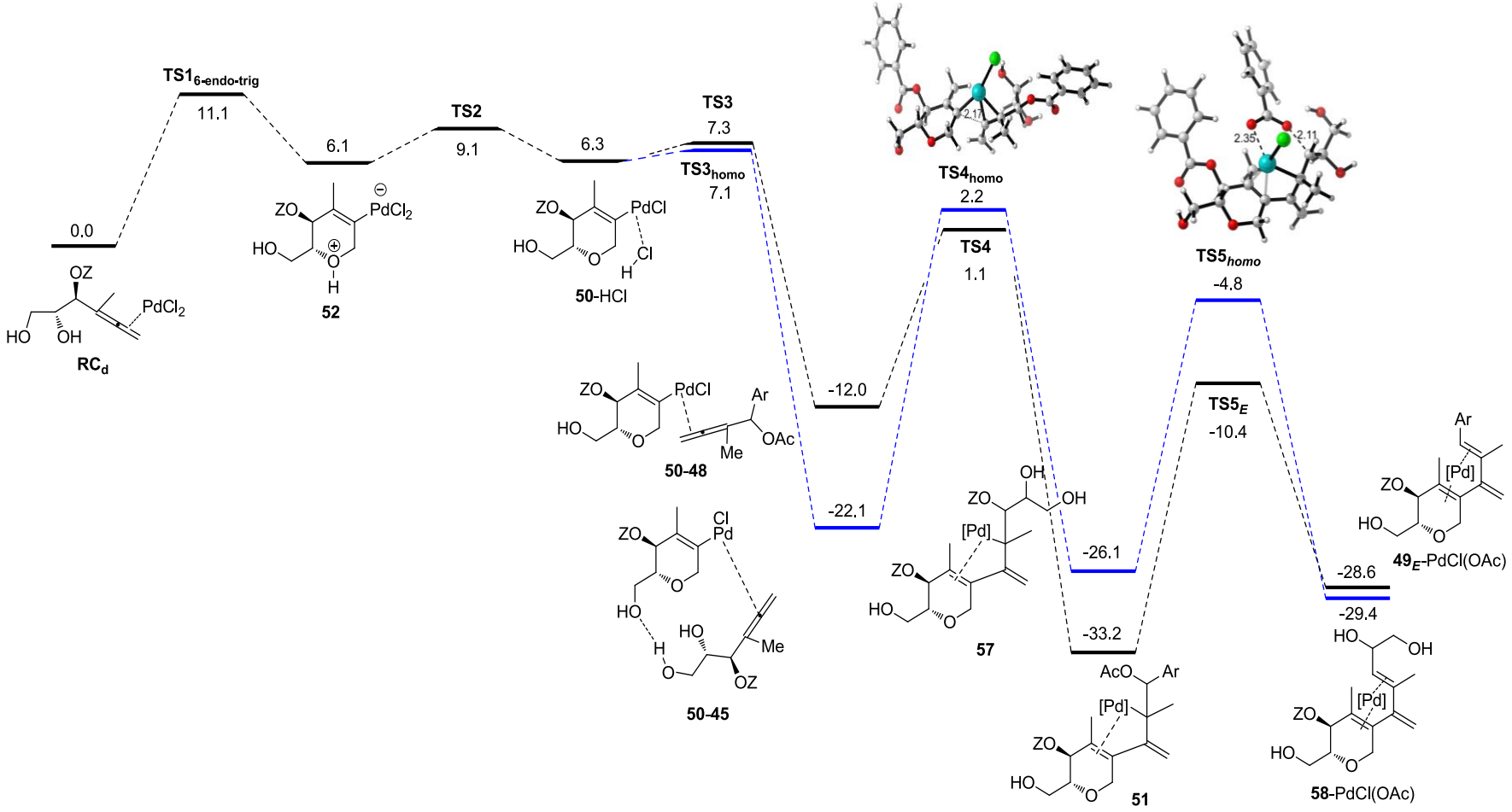


Figura I.27: Comparación de los perfiles de energía libre (kcal/mol) para la reacción de heterociclación/acoplamiento cruzado catalizada por Pd de **45a** con **48a** (negro) y la reacción de homoacoplamiento entre dos unidades de 4**5a** (azul)

El paso de acoplamiento es exergónico por 4.1 kcal/mol y se da a través de **TS4$_{homo}$**, cuya energía es 1.1 kcal/mol mayor que la de **TS4**. Así que, **50-45** debería superar una barrera de 24.3 kcal/mol para formar **57**. Esta barrera de energía tan alta sugiere que es probable que, en lugar del acoplamiento, suceda un intercambio de ligando en la esfera de coordinación del metal entre ambos alenos **45a** y **48a**, que conduciría a la reacción a través de la transformación en **51**, que requeriría menos energía.

Por otro lado, la etapa de β-deacetoxipaladación desde el complejo **57** se da a través del estado de transición **TS5$_{homo}$**, que presenta una distancia C–O de 2.017 Å y conduciría al trieno **58**. La barrera de energía en este caso es claramente menos favorable que la de la formación de los dihidropiranos **49** ($\Delta\Delta G^{\#}$ = + 5.6 kcal/mol) debido a interacciones estéricas desestabilizantes del éster que migra. En conclusión, las altas barreras energéticas calculadas para el acoplamiento y la β-deacetoxipaladación sugieren que el proceso de homoacoplamiento para dar **58** es menos favorable que el acoplamiento cruzado para dar **49,** lo que concuerda con los resultados experimentales, ya que el aducto triénico **58** no se ha observado experimentalmente.

En cada uno de los caminos de acoplamiento estudiados, el paso final constituye la etapa limitante del proceso, pero la formación de **49** está cinéticamente favorecida sobre las correspondientes protonolisis Pd–C de los aductos de acoplamiento cruzado alternativos y sobre la β-deacetoxipaladación del intermedio de homo-acoplamiento. En resumen, estos resultados sugieren que las rutas alternativas de acoplamiento son menos favorables que la formación de los buta-1,3-dienil dihidropiranos **49**, lo que está de acuerdo con la regioselectividad encontrada experimentalmente.

I.2.3. REACCIONES DE CICLACIÓN DE BIS-ALENOLES

Los bis-alenos son productos interesantes desde el punto de vista de su reactividad.[316] Por ello, en el presente capítulo nos planteamos estudiar la reactividad de diversos bis-α-alenoles simétricos, lo que permitirá la síntesis de compuestos finales diméricos. La capacidad de los dímeros para incrementar la afinidad frente a diferentes dianas terapéuticas está documentada, lo que hace que el diseño de métodos de síntesis de este tipo sustratos sea muy interesante.[317]

I.2.3.1 REACIÓN DE CARBOCICLACIÓN DE BIS-ALENOLES CATALIZADA POR PALADIO

Como ya se ha comentado, el esqueleto de carbazol es un motivo importante desde el punto de vista biológico y existen numerosas estructuras de carbazoles dímeros en la naturaleza.[318] En nuestro grupo de investigación ya se han desarrollado métodos de síntesis de estos sistemas partiendo de α-alenoles indólicos.[319] Los indoles son heterociclos ricos en electrones que muestran alta reactividad en procesos de tipo Friedel-Crafts y varias reacciones de ciclación de indoles con funcionalidades alénicas ya han sido descritas con oro,[320] platino[321] o paladio.[322]

---

316 Para una revisión, véase: H. Hopf, G. Markopoulos, *Beilstein J. Org. Chem*. **2012**, *8*, 1936.

317 Para algunas referencias, véanse: (a) K. C. Nicolaou, X. Jiang, P. J. Lindsay-Scott, A. Corbu, S. Yamashiro, A. Bacconi, V. M. Fowler, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1139; (b) C. Horwedel, S. B. Tsogoeva, S. Wei, T. Efferth; *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 4842; (c) M. Gutiérrez, E. H. Andrianasolo, W. K. Shin, D. E. Goeger, A. Yokochi, J. Schemies, M. Jung, D. France, S. Cornell-Kennon, E. Lee, W. H. Gerwick, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5267; (d) U. N. Sundram, J. H. Griffin, T. I. Nicas, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 13107.

318 Véanse referencias de 226 a 229.

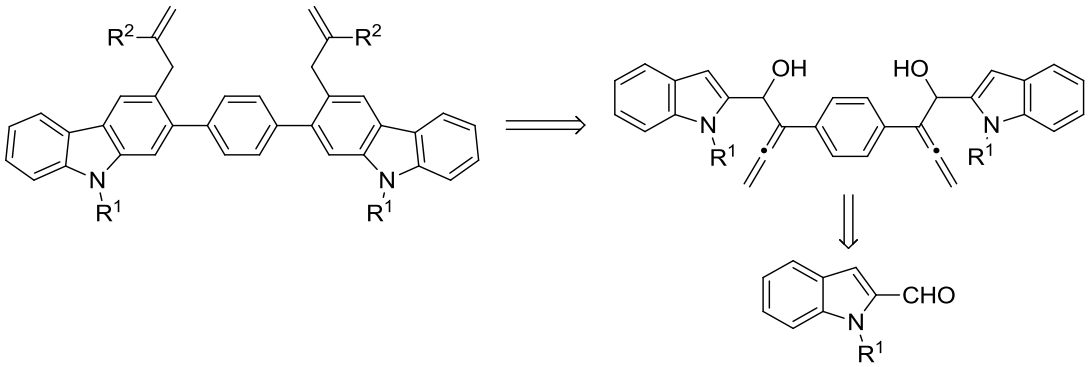
319 Véanse referencias 112 y 232.

320 Para la cicloisomerización de N-alenil-indoles para dar pirido[1,2-a]-1H-indoles, véase: (a) Referencia 111. Para reacciones de hidroarilación 6- y 7-*exo* de C2-alenil indoles para dar derivados de tetrahidrociclohexa[*b*]indol y hexahidrociclohepta[*b*]indol, véase: (b) Z. Zhang, C. Liu, R. E. Kinder, X. Han, H. Quian, R. A. Widenhoefer, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9066; (c) C. Liu, R. A. Widenhoefer, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1935.

321 Para la ciclación de C2-alenil indoles para dar carbazoles, véase referencia 126.

322 Para la ciclación de C2-alenamidas indólicas para dar imidazo[1,5-a]indoles, véase: E. M. Beccalli, A. Bernasconi, E. Borsini, G. Broggini, M. Rigamonti, G. Zecchi, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6923.

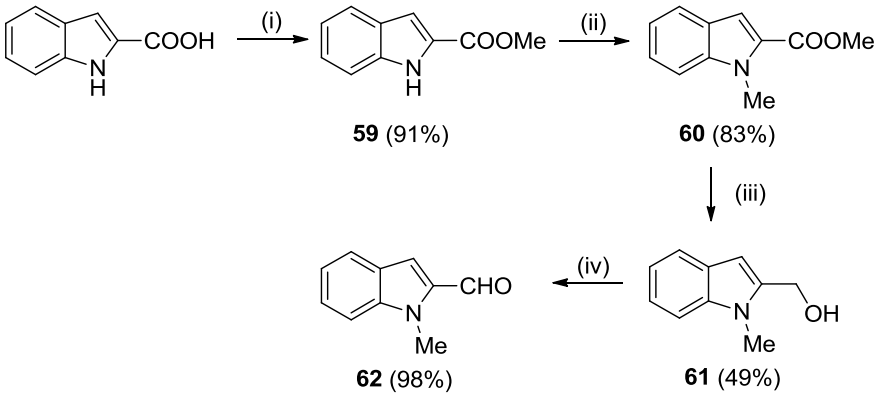
Por estos motivos, nos planteamos la extensión de estas metodologías para la síntesis de una estructura de bis-carbazol partiendo de un bis-α-alenol indólico (Esquema I.187).



Esquema I.187

I.2.2.1.1. SÍNTESIS DE BIS-ALENOLES

Los precursores directos para la síntesis de los bis-alenoles fueron los correspondientes indol-2-carbaldehídos **14** y **62**. La síntesis del primero de ellos se describió en el apartado I.2.1.1 de la presente Memoria. El aldehído **62** se sintetizó de una manera similar a partir del ácido 1*H*-indol-2-carboxílico. En primer lugar el grupo ácido se transformó en el éster metílico utilizando yoduro de metilo y DBU como base. Después, se llevó a cabo la protección del grupo NH como N-Me con yoduro de metilo y NaH como base. Por último, la reducción del éster a alcohol con $LiAlH_4$ y la posterior oxidación de este con MnO_2 permitieron la obtención del aldehído **62** (Esquema I.188).[323]

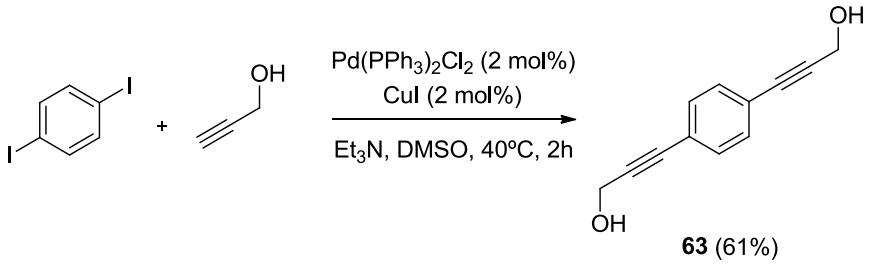


(i) DBU, MeI, $CHCl_3$, 0ºC-t.a., 2h; (ii) NaH, MeI, THF, 0ºC-t.a., 24h; (iii) $LiAlH_4$, Et_2O, 0ºC-t.a., 24h; (iv) MnO_2, CH_3CN, 2h.

Esquema I.188

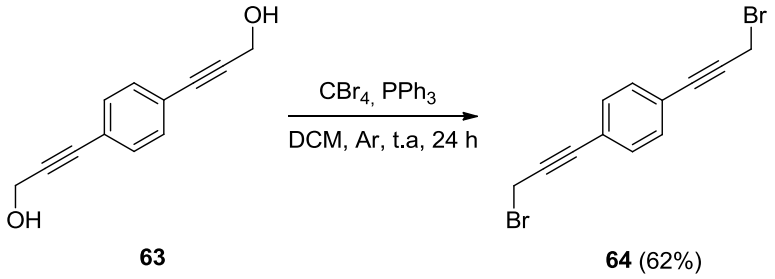
323 D. L. Comins, M. O. Killpack, *J. Org. Chem*, **1987**, *52*, 104.

Por otro lado, para poder realizar la reacción de alenilación necesitábamos obtener el diol bis-propargílico **63** a partir del cual se obtendría el dibromuro bis-propargílico **64**. La síntesis del diol se realizó mediante reacción de Sonogashira [324] a partir de 1,4-diyodobenceno y alcohol propargílico, en presencia de CuI y $Pd(PPh_3)_2(Cl)_2$ como catalizadores (Esquema I.189).



Esquema I.189

El dibromuro **64** se preparó por reacción de Appel a partir del diol **84** en presencia de tetrabromuro de carbono y trifenilfosfina (Esquema I.190).[325]



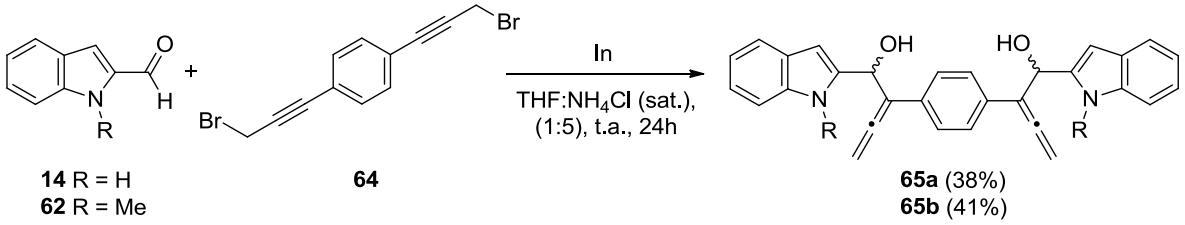
Esquema I.190

La reacción de bis-alenilación se llevó a cabo tratando los indol-carbaldehídos en condiciones de tipo Barbier con el dibromuro **64** en presencia de indio y en un medio THF/NH_4Cl(sat.). Así se obtuvieron con total regioselectividad los bis-α-alenoles **65** (Esquema I.191).

---

[324] Para algunas revisiones sobre la reacción de Sonogashira, véanse: (a) H. Plenio, *Angew. Chem. Int. Ed*. **2008**, *47*, 6954; (b) H. Doucet, J.-C. Hierso, *Angew. Chem. Int. Ed*. **2007**, *46*, 834; (c) R. Chinchilla, C. Nájera, *Chem. Rev*. **2007**, *107*, 874

[325] (a) C. Werner, H. Hopf, I. Dix, P. Bubenitschek, P. G. Jones, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 9462; (b) H. Hopf, P. G. Jones, P. Bubenitschek, C. Werner, *Angew. Chem. Int. Ed* **1995**, *34*, 2367.



Esquema I.191

Estos bis-alenoles se obtuvieron como una mezcla de diastereoisómeros que no fue posible separar por cromatografía en columna en gel de sílice. Dado que en la reacción buscada se produce la pérdida de este centro estereogénico la separación no fue necesaria (Figura I.28).

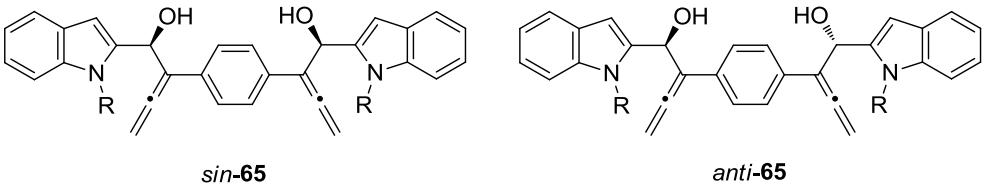
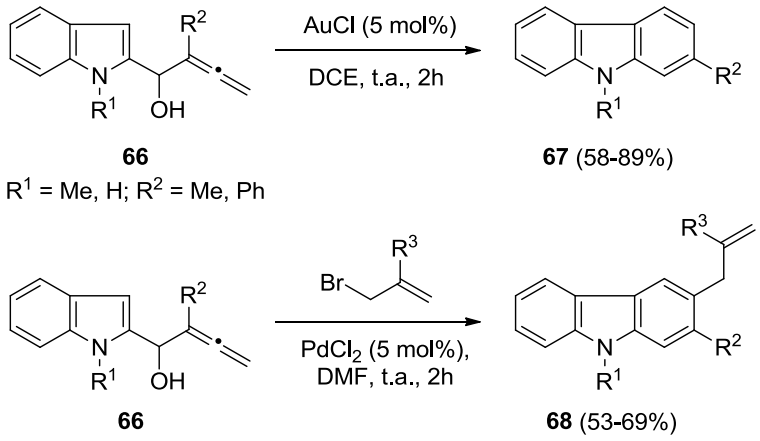


Figura I.28

I.2.2.1.2. REACCIÓN DE BIS-CARBOCICLACIÓN

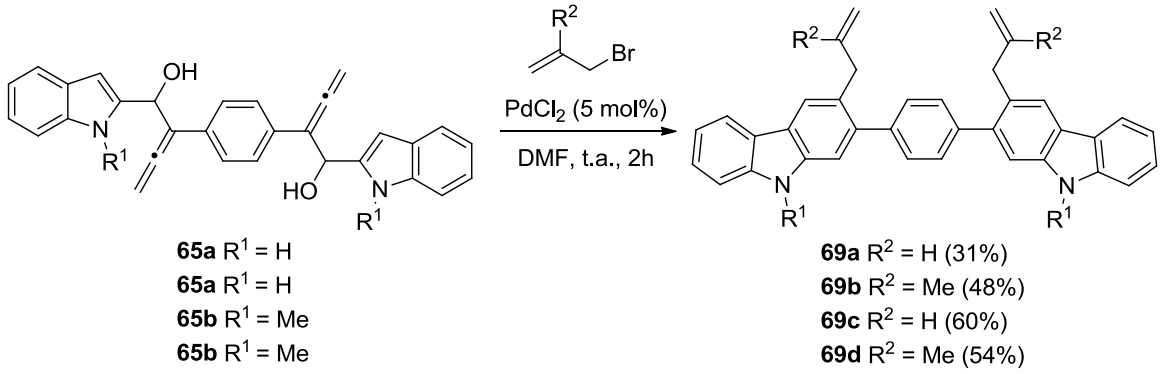
Una vez obtenidos los correspondientes bis-α-alenoles, se estudió su ciclación. En principio, partiendo de los compuestos **65** son posibles varias transformaciones, ya que pueden darse ciclaciones tanto por el O, como por C3 o N1 (este último en el caso de los indoles sin proteger).

Esta reacción se había ensayado previamente en nuestro grupo de trabajo en α-alenoles simples **66**. En estos compuestos se observó la ciclación para dar los carbazoles **67** cuando se trataron con AuCl en dicloroetano. Además, se logró la carbociclación/funcionalización de los α-alenoles **66** cuando se utilizó catálisis de paladio. Así, con $PdCl_2$ en presencia de bromuros de alilo y con *N,N'*-dimetilformamida como disolvente se obtuvieron los carbazoles funcionalizados **68** (Esquema I.192).



Esquema I.192

Para lograr la ciclación de los bis-α-alenoles **65** se ensayaron diferentes catalizadores de oro ($AuCl_3$, $Ph_3PAuNTf_2$, $Ph_3PAuCl/AgOTf$ y AuCl) en diferentes disolventes, pero se obtuvieron únicamente mezclas complejas de reacción. Como la ciclación catalizada por oro no se pudo conseguir centramos nuestra atención en la ciclación con sales de paladio. Se ensayaron diferentes catalizadores de paladio y las mejores condiciones fueron las mismas que en el caso de los alenoles simples. Así, cuando la reacción se llevó a cabo con $PdCl_2$ en presencia de diferentes bromuros de alilo y en *N,N'*-dimetilformamida como disolvente, se obtuvieron los bis-carbazoles funcionalizados **69** con rendimientos moderados (Esquema I.193). La conversión de los bis-α-alenoles **65** en los bis-carbazoles **69** fue completa, sin embargo, se observó cierta descomposición de los NH-carbazoles **69a** y **69b** durante su purificación por cromatografía en gel de sílice, a lo que podrían atribuirse los bajos rendimientos obtenidos en ambos casos.



Esquema I.193

Normalmente, la ciclación 5-*endo* de alenos α-funcionalizados para dar heterociclos de 5 miembros es más rápida que la ciclación 6-*endo* de alenos β-funcionalizados.[326] Probablemente, en nuestro caso la formación de carbazoles está favorecida por la alta estabilidad de los carbociclos aromáticos de seis eslabones, lo que hará que la reacción de carbociclación 6-*endo* sea termodinámicamente favorable. Por otro lado, en el caso del bis-alenol **65a**, sin proteger en el nitrógeno, tampoco se observó la N-ciclación para dar pirido[1,2-*a*]indoles, a pesar de que las reacciones de aminociclación son procesos conocidos.[327]

Un posible mecanismo que explicaría la formación catalizada por paladio de los bis-carbazoles funcionalizados **69** a partir de los bis-α-alenoles **65** se indica en el Esquema I.194, en el que sólo se muestra la formación de una de las unidades de carbazol. En primer lugar se produciría la coordinación del Pd(II) al doble enlace terminal de la funcionalidad alénica para dar el complejo **65**-PdX_2. Esta especie sufriría una carbociclación intramolecular 6-*endo* quimio- y regioselectiva para dar el intermedio de paladadihidrocarbazol **70**, que reaccionaría con el bromuro de alilo vía el intermedio **71** para formar la especie **72**. Por último, se daría una β-eliminación de heteroátomo *trans*, seguida de una deshidratación para generar los bis-carbazoles **69**, con regeneración del catalizador de paladio.[328] La molécula de HX liberada en la adición del bromuro de alilo juega un papel importante, al promover la dehalopaladación e inhibir la β-eliminación de hidruro.[329] Se ha postulado que los iones haluro podrían asistir la β-eliminación de heteroátomo a través de un mecanismo tipo E2 promovido por la coordinación del ion haluro al paladio.[330]

---

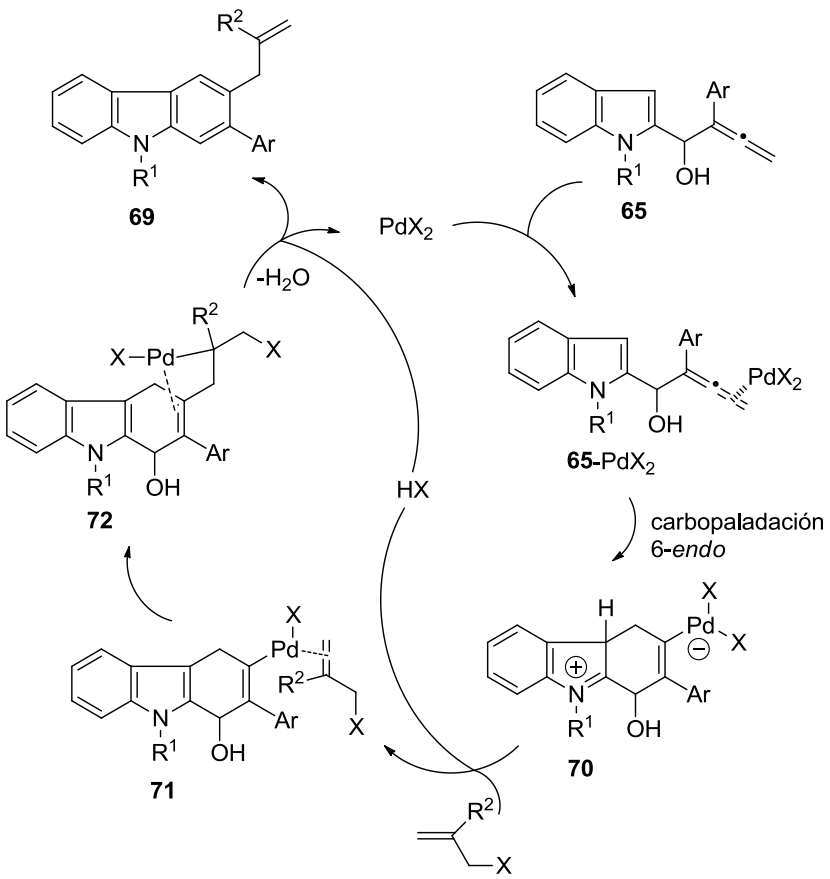
326 Por ejemplo, véanse: (a) Referencia 179; (b) B. Gockel, N. Krause, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4485.

327 Para algunas referencias, véanse: (a) Referencia 165; (b) R. L. LaLonde, Z. J. Wang, M. Mba, A. D. Lackner, F. D. Toste, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 598; (c) C. Winter, N. Krause, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6339; (d) H. Li, R. A. Widenhoefer, *Org. Lett*. **2009**, *11*, 2671; (e) N. Morita, N. Krause, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4634; (f) P. H. Lee, H. Kim, K. Lee, M. Kim, K. Noh, H. Kim, D. Seomoon, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1840.

328 La coordinación de paladio a olefinas tetrasustituidas similares y la eliminación del PdX_2 ha sido previamente descrita y estudiada computacionalmente en nuestro grupo de investigación en γ-alenoles: Véanse referencias 63 y 72.

329 (a) G. Liu, X. Lu, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3879; (b) X. Lu, G. Zhu, Z. Wang, *Synlett*, **1998**, 115, y referencias allí citadas.

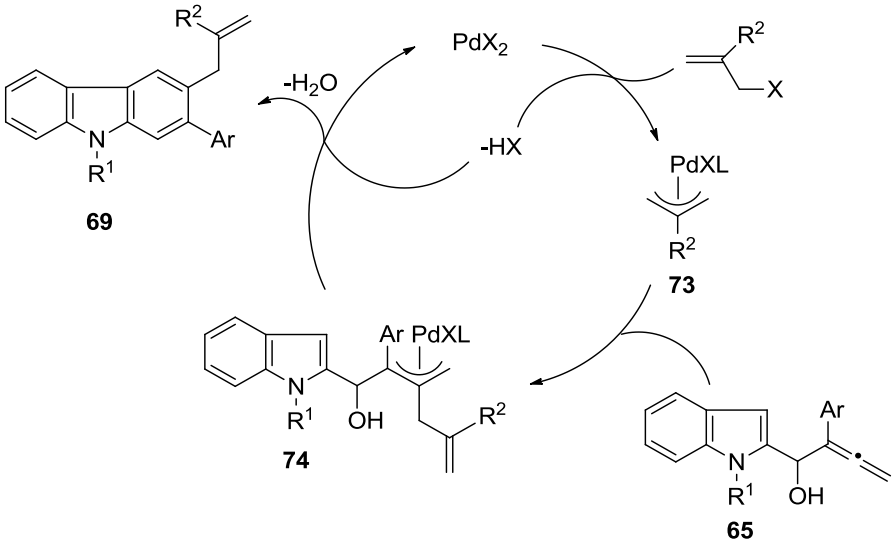
330 Z. Zhang, X. Lu, Z. Xu, Q. Zhang, X. Han, *Organometallics,* **2001**, *20*, 3724.



Esquema I.194

Teniendo en cuenta algunos precedentes descritos en la literatura,[331] se podría proponer un mecanismo alternativo para la reacción de carbociclación/funcionalización catalizada por paladio (Esquema I.195). Es posible que en lugar de la coordinación inicial del catalizador de paladio, se produjera la adición oxidante del paladio al bromuro de alilo para formar el complejo de π-alil-paladio **73**. Este complejo se adicionaría al carbono central alénico del compuesto **65** a través de una carbopaladación para dar el compuesto de π-alil-paladio **74**. El intermedio **74** evolucionaría por una carbociclación intramolecular 6-*endo*, seguida de deshidratación para generar los bis-carbazoles **69** y regenerar el catalizador de paladio.

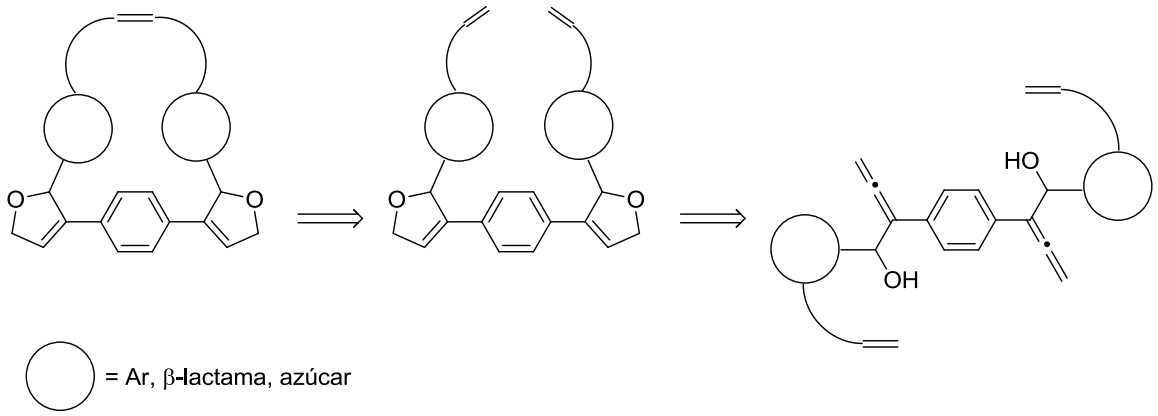
331 (a) S. Ma, F. Yu, J. Li, W. Gao, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 247; (b) F. P. J. T. Rutjes, K. C. M. F. Tjen, L. B. Wolf, W. F. J. Karstens, H. E. Schoemaker, H. Hiemstra, *Org. Lett*. **1999**, *1*, 717.



Esquema I.195

I.2.3.2 REACCIÓN DE METÁTESIS

La reacción de metátesis permite fusionar dos dobles enlaces C=C presentes en una misma molécula, lo que origina un anillo, en muchas ocasiones macrocíclico, que sería de difícil acceso mediante otras estrategias de síntesis. En este trabajo nos planteamos la síntesis de estructuras macrocíclicas con diferentes funcionalidades, tales como β-lactamas o azúcares, que podrían resultar interesantes desde el punto de vista biológico, partiendo de bis-α-alenoles (Esquema I.196).

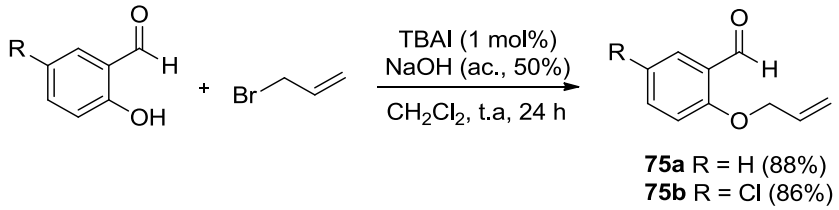


Esquema I.196

I.2.3.2.1. SÍNTESIS DE PRECURSORES DE BIS-ALENILACIÓN

Los precursores para la reacción de bis-alenilación son aldehídos o cetonas activadas tales como aldehídos aromáticos, formil-glucosa, 4-oxoazetidin-2-carbaldehídos y azetidin-2,3-dionas.

Como aldehídos aromáticos se utilizaron aldehídos derivados del salicilaldehído en los que previamente el grupo OH se transformó en *O*-alilo. La reacción de alilación se llevó a cabo con bromuro de alilo sobre el grupo hidroxilo del salicilaldehído o del clorosalicilaldehído mediante reacción de transferencia de fase en presencia de yoduro de tetrabutilamonio (TBAI) y en medio básico de hidróxido sódico acuoso al 50% (Esquema I.197).[332] El propósito de la introducción de un grupo alilo en la molécula es la posibilidad de llevar a cabo la reacción de metátesis final a través de su doble enlace terminal.



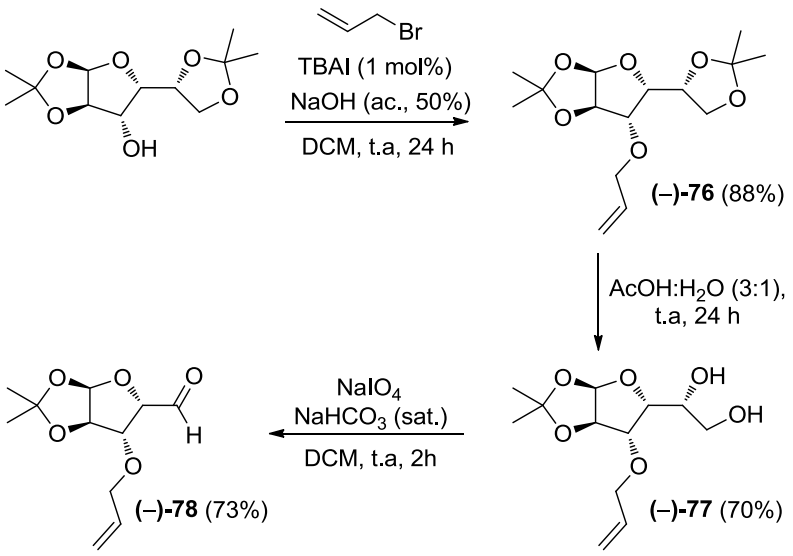
Esquema I.197

Como aldehído derivado de azúcar se escogió el formil-*O*-alil-acetónido-D-glucosa, que se preparó a partir de diacetónido-D-glucosa en tres etapas. Inicialmente, se llevó a cabo la alilación con bromuro de alilo sobre el grupo hidroxilo de la diacetónido-D-glucosa por reacción en transferencia de fase. Sobre el compuesto (–)-**76** obtenido se llevó a cabo la desprotección selectiva del grupo acetónido exocíclico tratándolo con una mezcla AcOH:H_2O (3:1) durante 24h con el fin de obtener el diol (–)-**77**. La desprotección selectiva de este acetónido frente al otro se debe a su mayor accesibilidad. Por último, la obtención del aldehído (–)-**78,** precursor para la bis-alenilación, se logró por ruptura oxidante del diol (–)-**77** con peryodato sódico en presencia de disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico (Esquema I.198). [333]

---

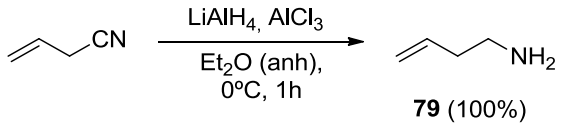
332 K. Hirano, A. T. Biju, I. Piel, F. Glorius. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14190.

333 Para la obtención del diol **(–)-77**, véase: (a) O. Loiseleur, H. Schneider, G. Huang, R. Machaalani, P. Sellès, P. Crowley, S. Hanessian. *Org. Process Res. Dev.* **2006,** *10*, 3. Para la obtención del aldehído **(–)-78**, véase: G. V. M. Sharma, S. Mallesham. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21,* 2646.



Esquema I.198

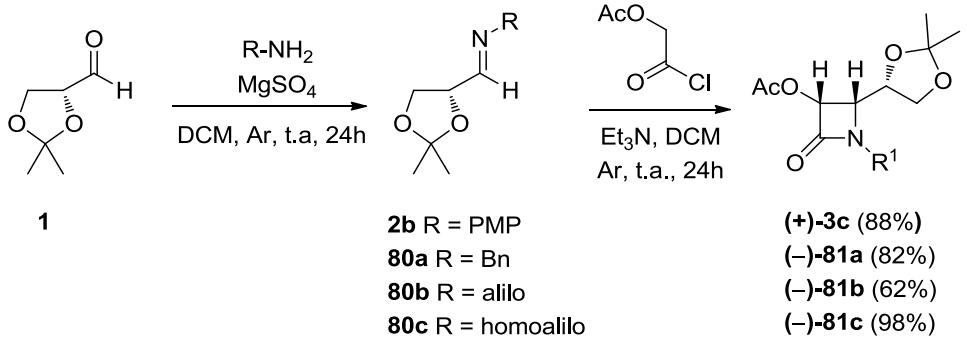
Finalmente, se sintetizaron las azetidin-2,3-dionas siguiendo procedimientos ya descritos en esta Memoria. En primer lugar, fue necesario preparar la 3-butenamina, que se utilizó para la síntesis de una de las β-lactamas, la (–)-**83c**. Esta amina se preparó por reducción del cianuro de alilo con hidruro de litio y aluminio en presencia de tricloruro de aluminio (Esquema I.199).[334]



Esquema I.199

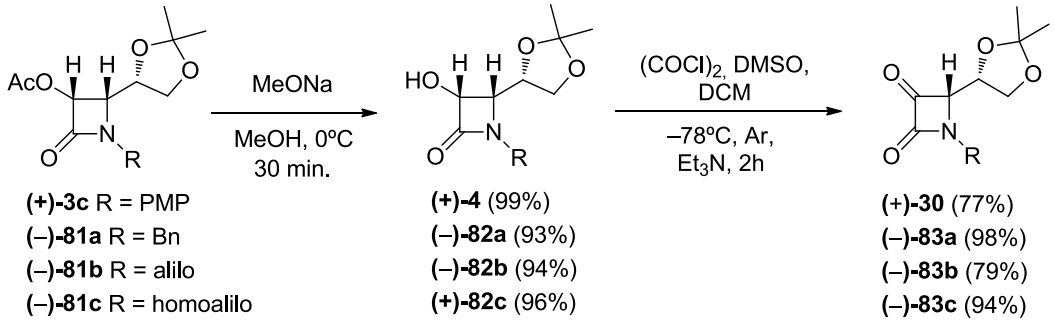
Seguidamente, se sintetizaron las acetoxi-β-lactamas a partir del (*R*)-2,3-*O*-isopropilidengliceraldehído (+)-**1**. Inicialmente se formaron las iminas por reacción del aldehído (+)-**1** con la correspondiente amina en presencia de sulfato magnésico anhidro. Las iminas resultantes se transformaron en las acetoxi-β-lactamas **3** por reacción de Staudinger con el cloruro de acetoxiacetilo en presencia de Et_3N (Esquema I.200).

334 (a) T. Sato, N. Nakamura, K. Ikeda, M. Okada, H. Ishibashi, M. Ikeda, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, **1992**, 2399; (b) E. C. Taylor, J. E. Macor, J. L. Pont, *Tetrahedron*, **1987**, *43*, 5145; (c) L. H. Amundsen, L. S. Nelson, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 242.



Esquema I.200

Por último, la desprotección del grupo acetilo y la oxidación del grupo hidroxilo resultante en condiciones de Swern dieron lugar a las azetidin-2,3-dionas **83** con buenos rendimientos (Esquema I.201).[335]



Esquema I.201

Además, se utilizó el 4-oxoazetidin-2-carbaldehido (+)-**6a** cuya preparación también ha sido previamente mencionada.

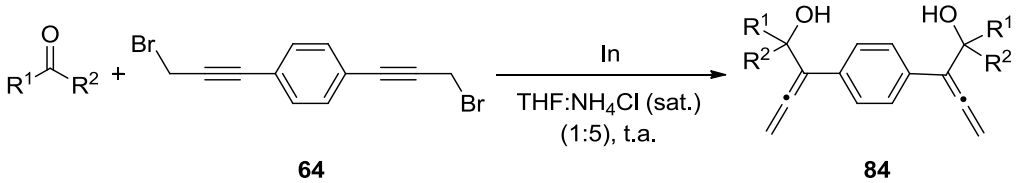
I.2.3.2.2. SÍNTESIS DE BIS-ALENOLES

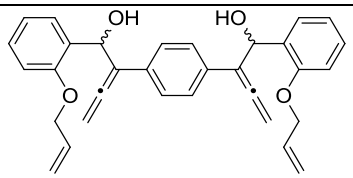
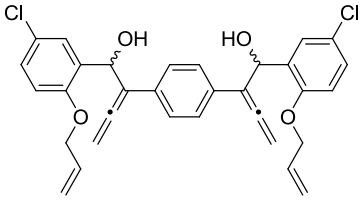
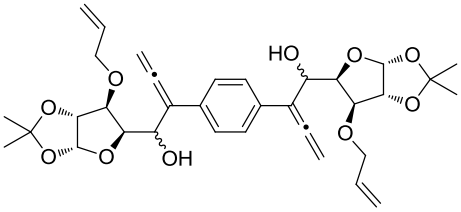
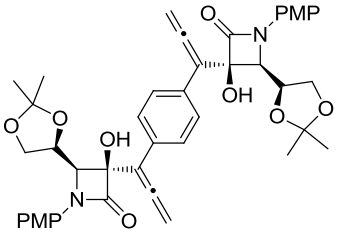
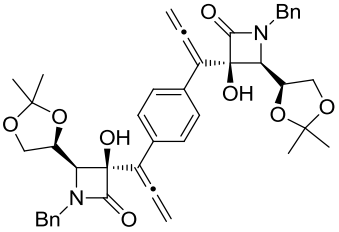
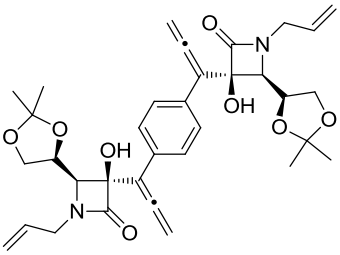
La formación de los bis-α-alenoles **84** se llevó a cabo en las condiciones ya mencionadas de tipo Barbier por reacción de los correspondientes aldehídos o cetonas con el dibromuro **64** en presencia de indio como promotor metálico y en un medio THF/NH_4Cl(sat.) (Tabla I.10).

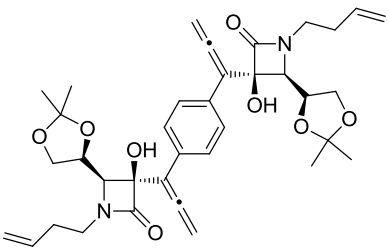
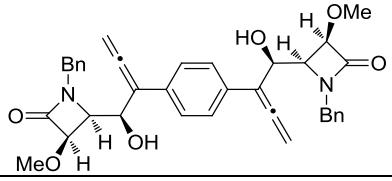
---

335 (a) B. Alcaide, P. Almendros, C. Aragoncillo, R. Rodríguez-Acebes, *J. Org. Chem*. **2004**, *69*, 826; (b) B. Alcaide, P. Almendros, C. Aragoncillo, R. Rodríguez-Acebes, *J. Org. Chem*. **2001**, *66*, 5208.

Tabla I.10. Síntesis de los bis-α-alenoles **84**



Aldehído o cetona	Bis-α-alenol	Estructura	Tiempo	Rto.
75a	**84a**[a]		24h	67%
75b	**84b**[a]		72h	35%
(–)-**78**	**84c**[b]		24h	48%
(+)-**30**	(+)-**84d**		24h	48%
(–)-**83a**	(–)-**84e**		72h	52%
(–)-**83b**	(+)-**84f**		24h	63%

(–)-**83c**	(–)-**84g**		48h	45%
(+)-**6a**	(+)-**84h**		24h	53%

[a] Estos compuestos se obtuvieron como mezclas de isómeros no separables por cromatografía en columna.

[b] Este compuesto se obtuvo como una mezcla de isómeros separable por cromatografía en columna.

Los bis-α-alenoles **84a** y **84b**, derivados de aldehídos aromáticos, se obtuvieron como mezclas de isómeros 1:1 no separables por cromatografía en columna. En la Figura I.29, se muestran las estructuras de los dos posibles diastereoisómeros **85** y **86**. Puede observarse la presencia en la estructura **85** de un plano de simetría, por lo que se trata de una forma meso. La estructura **86** es un racémico, aunque cabe destacar la existencia de un eje de rotación C2, que hace que los espectros de RMN sean más sencillos, ya que presentan únicamente la mitad de la señales.

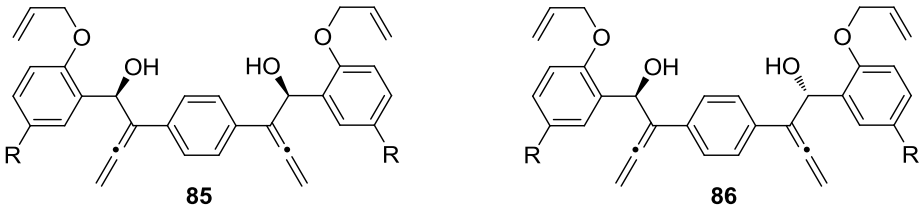
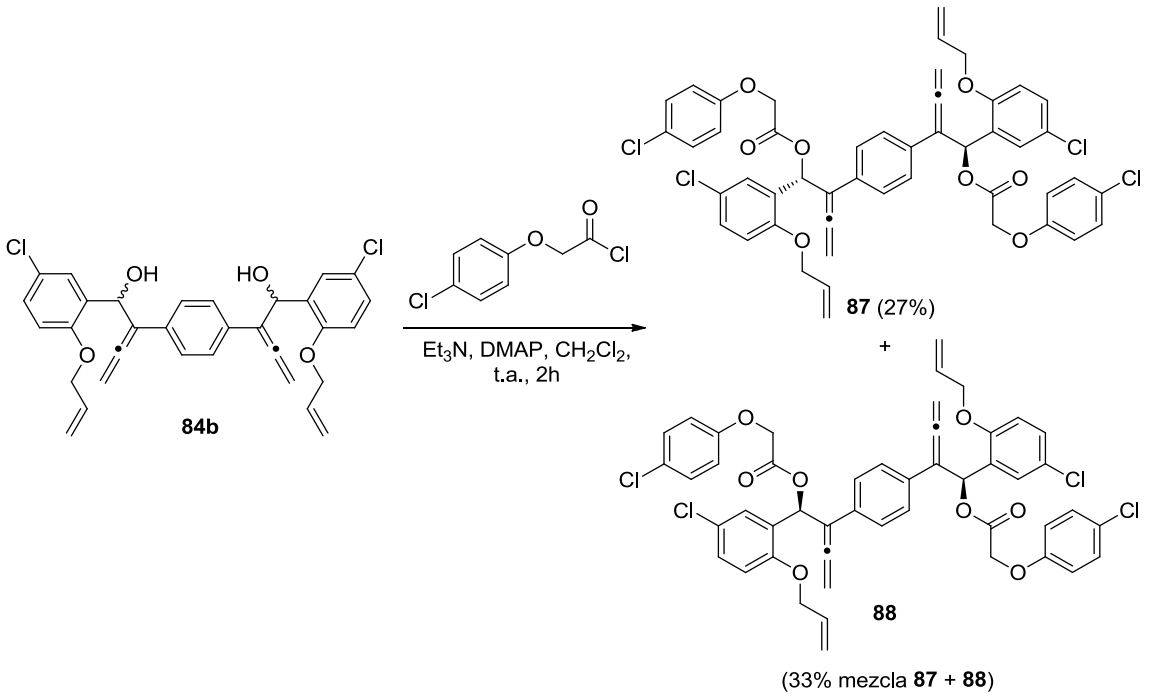


Figura I.29

Con el fin de asignar la configuración de cada uno de los isómeros se intentó llevar a cabo la separación de los mismos derivatizando uno de los bis-alenoles, el **84b**, como un éster aromático. Para ello el bis-α-alenol **84b** se hizo reaccionar con el cloruro de (*p*-clorofenoxi)acetilo en presencia de trietilamina y DMAP, obteniéndose los ésteres **87** y **88**, que, en este caso, se pudieron separar por cristalización, al ser uno de ellos un sólido cristalino, el isómero **87**, y el otro, el isómero **88**, no (Esquema I.202). De esta forma se obtuvo una fracción mezcla de ambos isómeros y una fracción pura del isómero **87** con la que se continuó la ruta sintética (Esquema I.202).



Esquema I.202

Aprovechando la cristalinidad del isómero **87**, se realizó un análisis de difracción de rayos X de monocristal de ese compuesto. De esta forma se confirmó la disposición relativa de los carbonos carbinólicos (Figura I.30).

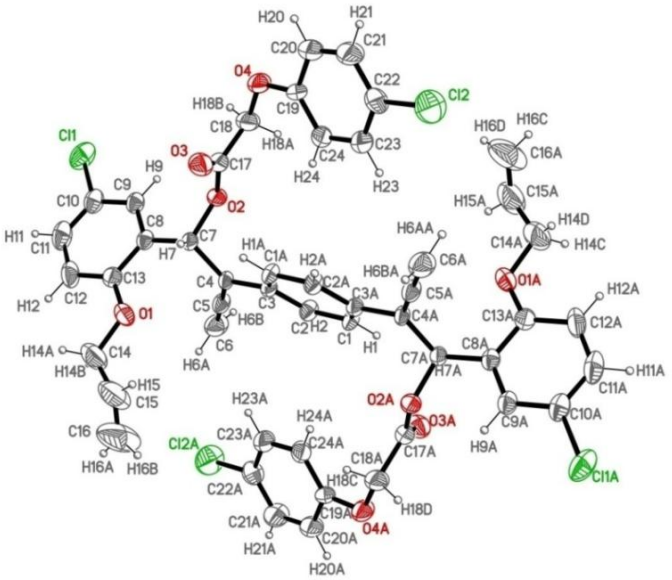
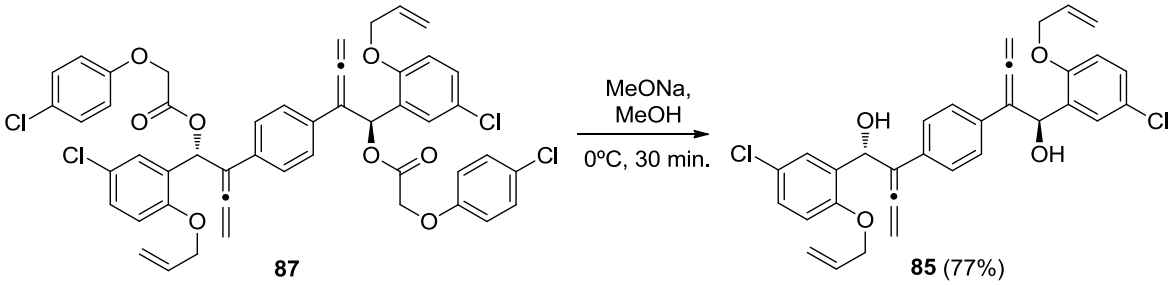


Figura I.30

Una vez conseguida la separación de este isómero **87** se llevó a cabo la desprotección de sus grupos hidroxilo por transesterificación con metóxido sódico en metanol, con el fin de obtener el bis-α-alenol **85** por separado (Esquema I.203).



Esquema I.203

Por otro lado, el bis-α-alenol **84c** también se obtuvo como una mezcla de dos isómeros, en este caso separables por cromatografía en columna. En principio, es posible la formación de cuatro diastereómeros, sin embargo dos de ellos, *sin/anti* y *anti/sin*, son la misma molécula, ya que existe un eje C_2 que atraviesa el grupo fenilo (Figura I.31). Antes de continuar con la ruta sintética, fue necesario averiguar cuáles de ellos se formaron.

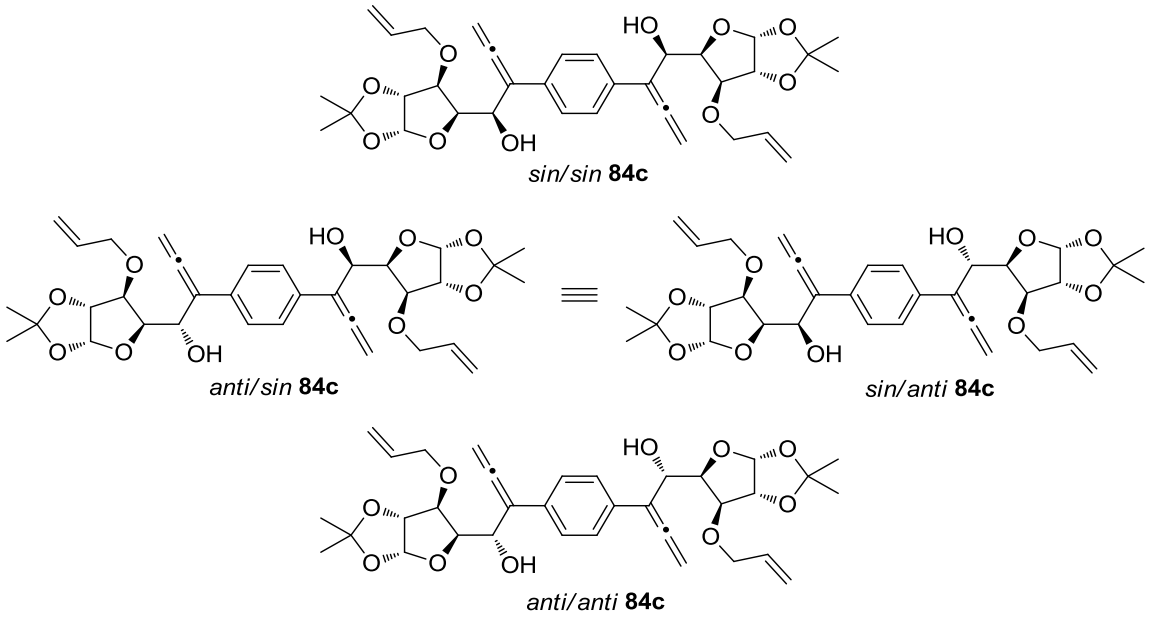
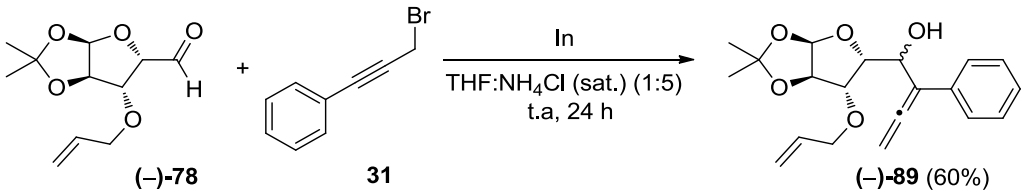


Figura I.31

Para establecer la configuración absoluta de los centros carbinólicos se realizó un estudio sobre el α-alenol simple (–)-**89**. Este se sintetizó de manera similar a los derivados **84** a partir del aldehído (–)-**78** y el bromuro propargílico **31** (Esquema I.204).



Esquema I.204

En este caso la reacción es totalmente diastereoselectiva originándose exclusivamente uno de los dos posibles alenoles (Figura I.32).

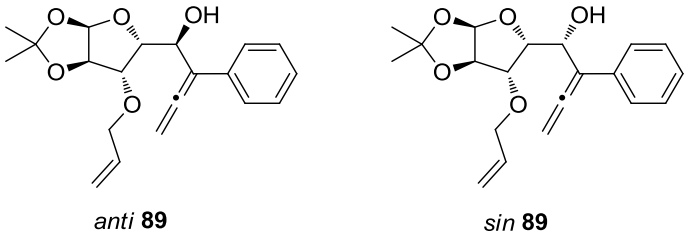
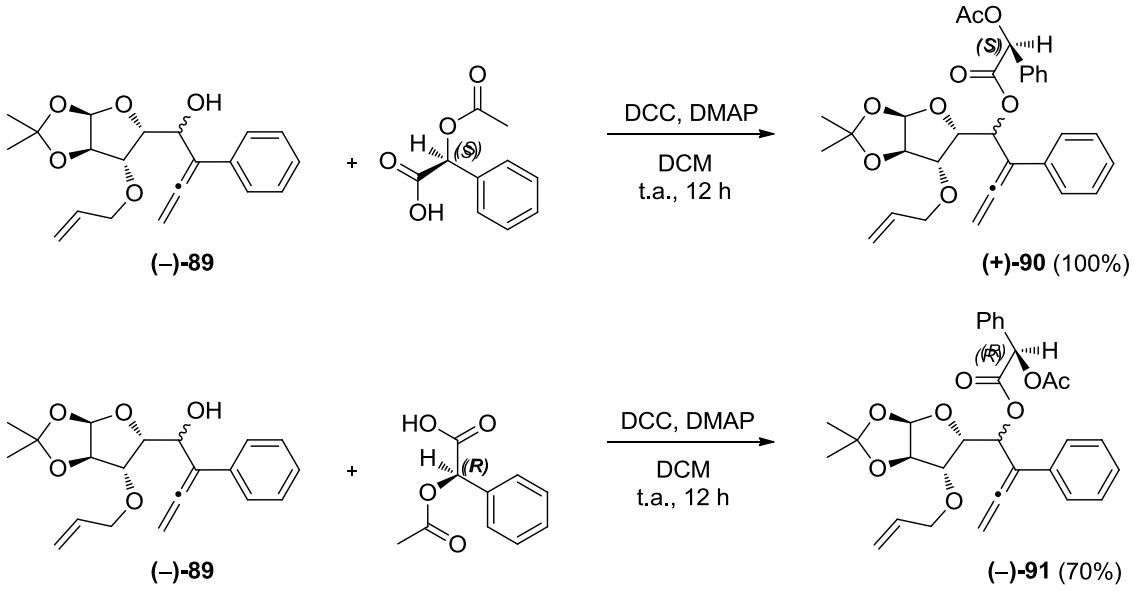


Figura I.32

Mediante el conocimiento de la configuración absoluta del centro carbinólico del alenol simple puede resolverse por extrapolación la estereoquímica de los dos diastereómeros de los bis-alenoles obtenidos en la mezcla **84c**. Para averiguar la configuración de este centro se derivatizó el alenol simple mediante esterificación del grupo hidroxilo con un ácido enantiopuro.[336] En este caso se utilizó el ácido acetilmandélico, tanto su enantiómero (*S*) como el (*R*).

Las reacciones de esterificación se llevaron a cabo entre el alenol (–)-**89** y los ácidos (*S*)- y (*R*)-acetil mandélicos en presencia de DCC y DMAP como catalizador de la reacción (Esquema I.205).



Esquema I.205

336 (a) J. M. Seco, E. Quiñoá, R. Riguera, *Chem. Rev.* **2004,** *104,* 17; (b) S. K. Latypov, J. M. Seco, E. Quiñoá, R. Riguera, *J. Am. Chem. Soc*. **1998**, *120*, 877; (c) B. M. Trost, J. L. Belletire, Godleski, S. McDougal, P. G. Balkovic, J. M. Baldwin, M. E. Christy, G. S. Ponticello, S. L. Varga, J. P. Springer, *J. Org. Chem*. **1986**, 51, 2370.

Para resolver la estereoquímica se analizaron de forma combinada las proyecciones de Newman alrededor del eje que contiene el enlace O_2C-C(OAc) y los espectros ^{1}H-RMN de los compuestos (+)-**90** y (–)-**91**. Los cuatro posibles diastereómeros junto a sus proyecciones de Newman se recogen en la Figura I.33.

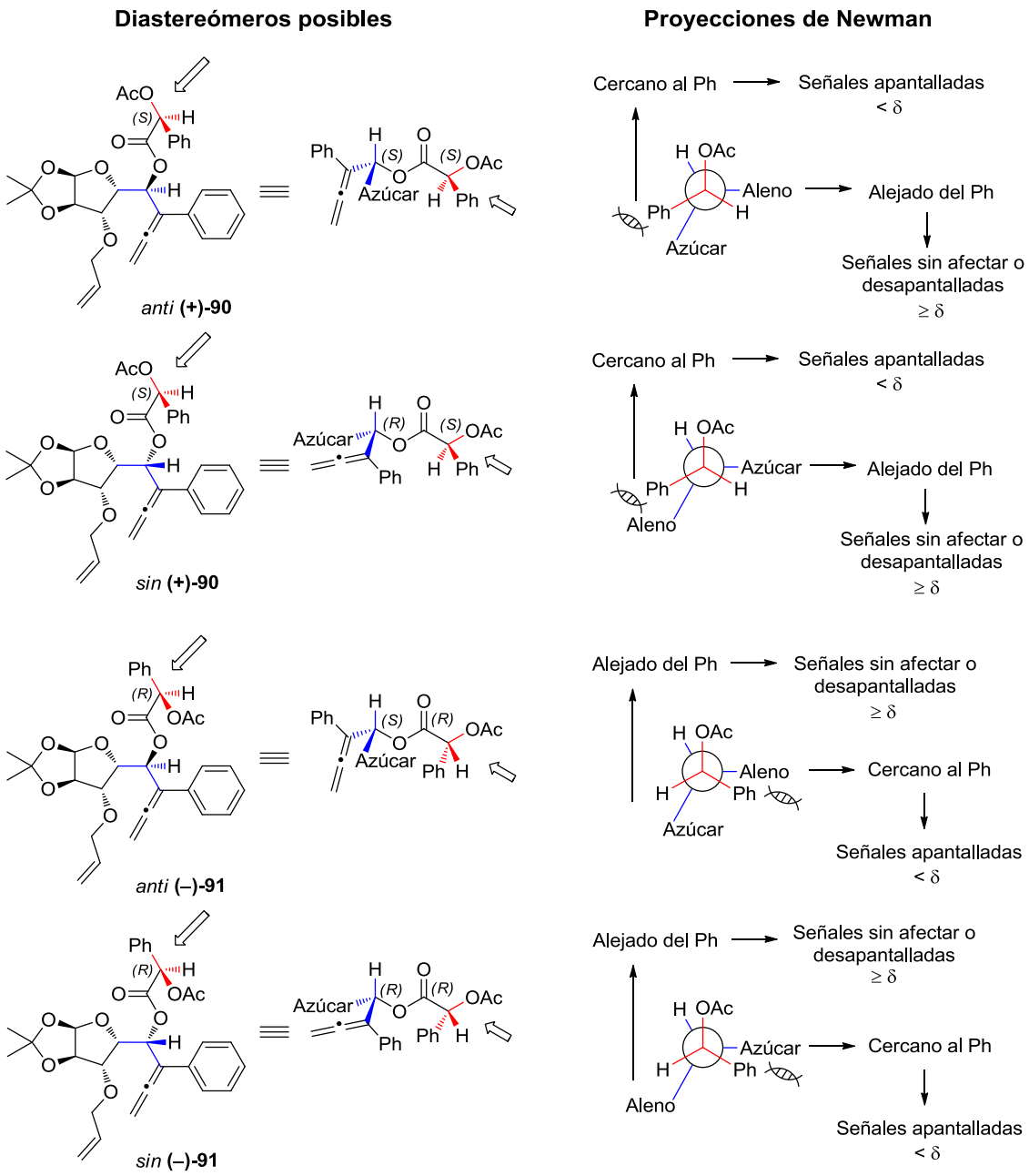


Figura I.33

Aquellos grupos que queden cerca del núcleo aromático del grupo quiral introducido se verán apantallados por efectos de anisotropía de enlace y por tanto sus señales correspondientes aparecerán a δ (ppm) menores en los espectros de ^{1}H-RMN. Por el contrario, aquellos grupos que queden alejados del anillo aromático no sufrirán los efectos

de anisotropía de enlace, no experimentarán apantallamiento, y sus desplazamientos químicos no variarán o se verán desplazados a δ (ppm) mayores (desapantallamiento).

La Figura I.34 recoge los espectros de ^{1}H-RMN ampliados en la zona de interés. Analizando los desplazamientos de las señales de los compuestos (+)-**90** y (–)-**91** se observó que el comportamiento de estos se correspondía con las proyecciones de Newman de los diastereómeros *anti*.

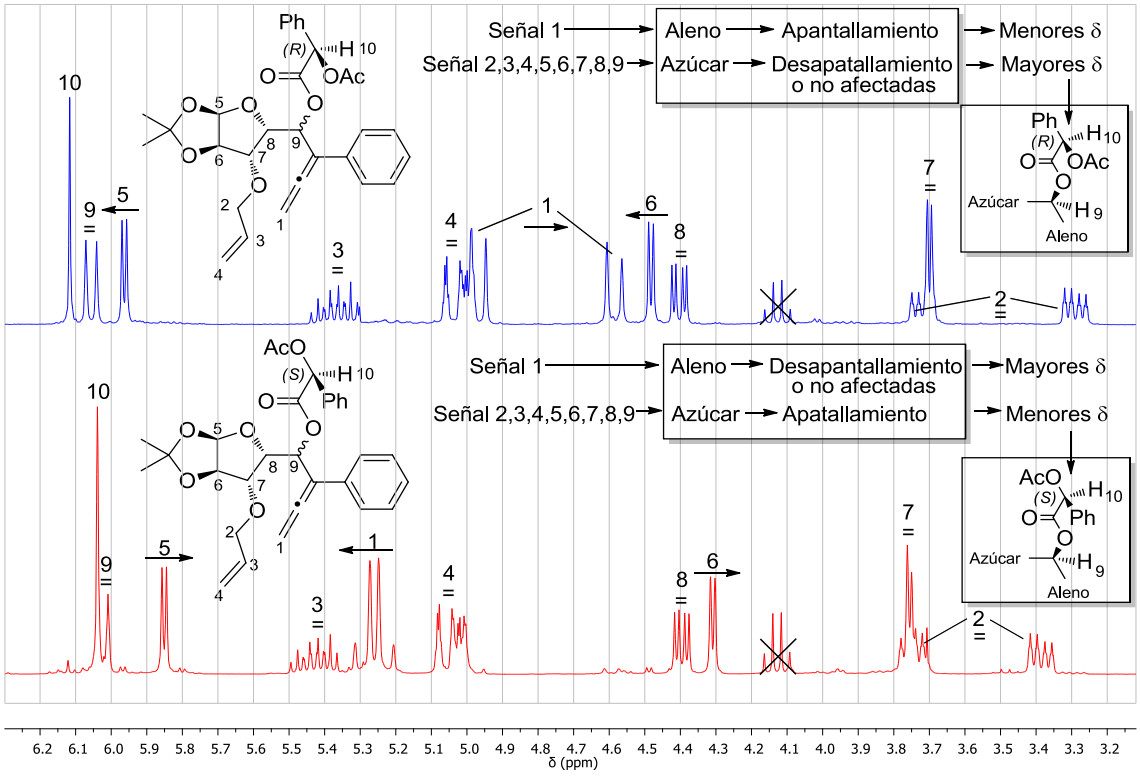


Figura I.34

A partir de la información estereoquímica obtenida del alenol simple (–)-**89** puede descartarse directamente uno de los tres diastereómeros de los bis-alenoles posibles, el *sin/sin* **84c**. Para asignar la estereoquímica de los dos bis-alenoles obtenidos en la mezcla **84c** a los dos diasterómeros posibles que quedan *anti/anti* y *sin/anti* aprovechamos el hecho de que uno de ellos, el *anti/anti*, es una molécula quiral que presenta un eje de simetría C_2 alrededor del eje que contiene las posiciones *para*-disustituidas del núcleo bencénico. En consecuencia muestra la mitad de las señales en los espectros ^{1}H-RMN y ^{13}C-RMN. Este efecto producido por la simetría binaria de la molécula se observa claramente cuando se comparan los espectros ^{13}C-RMN de ambos isómeros (Figuras I.35 y I.36).

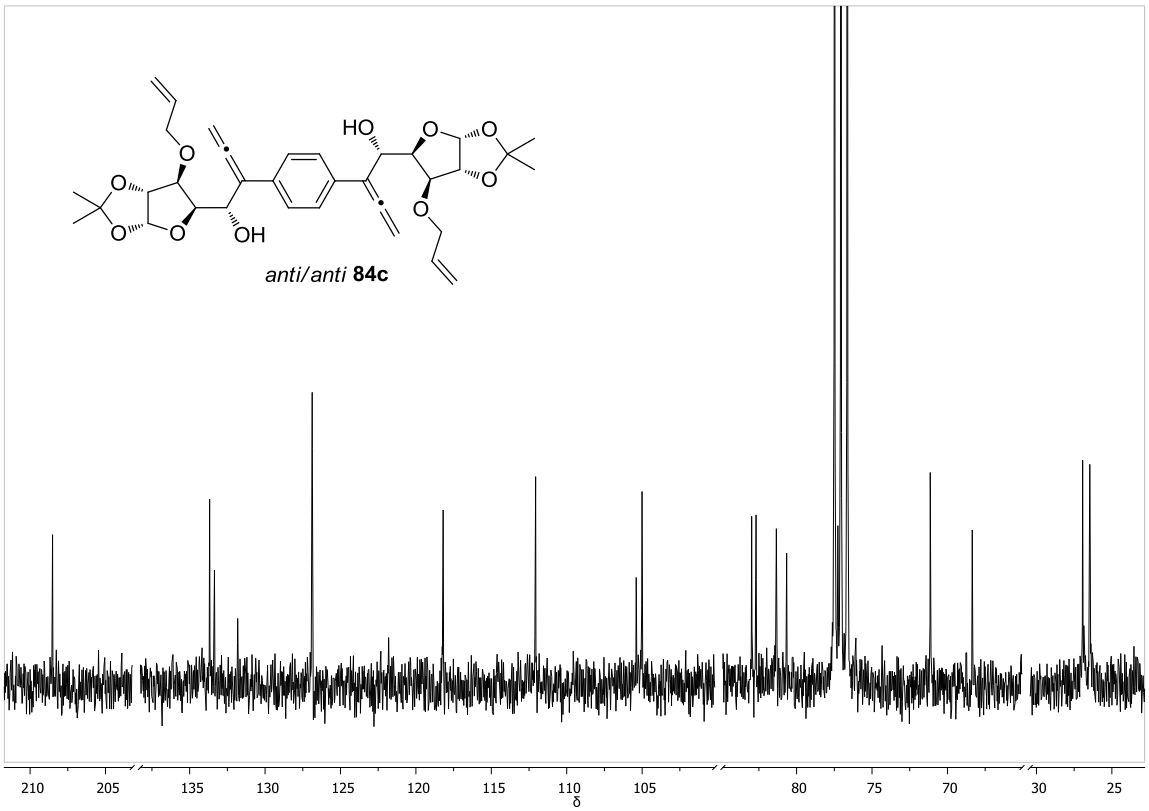


Figura I.35

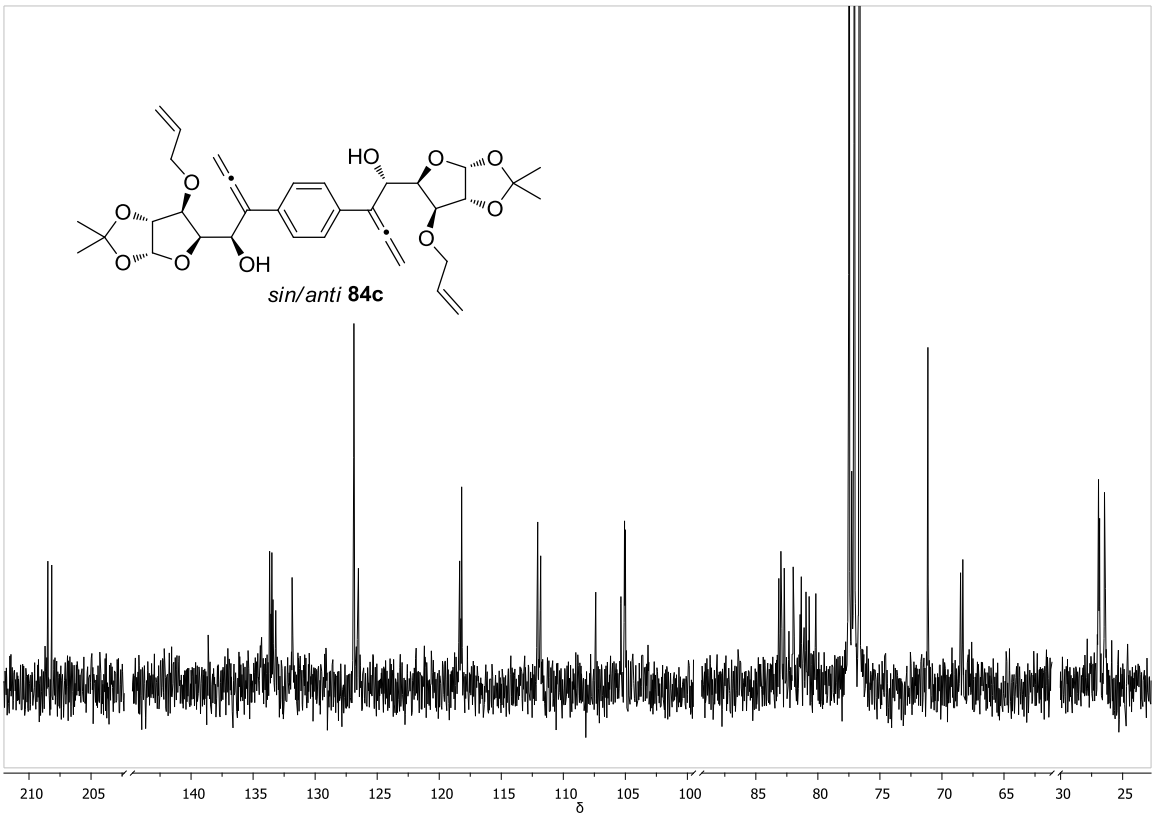
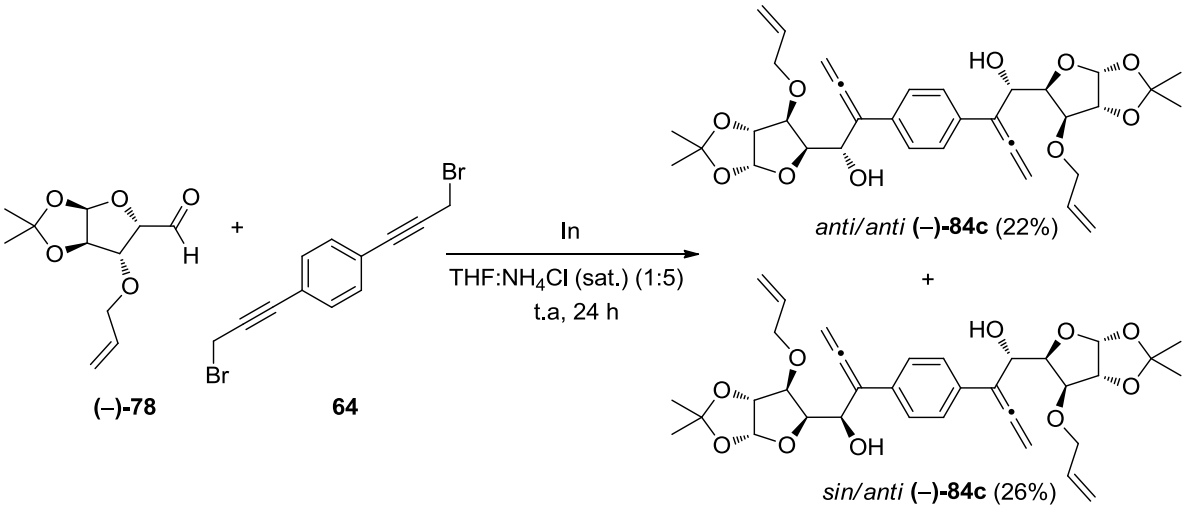


Figura I.36

Finalmente, puede concluirse que los productos de la bis-alenilación del aldehído (–)-**78** son los que se muestran en el Esquema I.206.



Esquema I.206

Un modelo estereoquímico que explicaría la formación diastereoselectiva del isómero *anti* en la alenilación simple del aldehído (–)-**78** se muestra en la Figura I.37.[337] Se postula la formación de un intermedio cíclico en el que el indio estaría coordinado al átomo de oxígeno del anillo de tetrahidrofurano del azúcar y al oxígeno carbonílico. Consecuentemente, el ataque del nucleófilo se produciría preferentemente por la cara anterior (casa Si) del aldehído, ya que es la menos impedida, generando así el alenol *anti*-(–)-**89**.

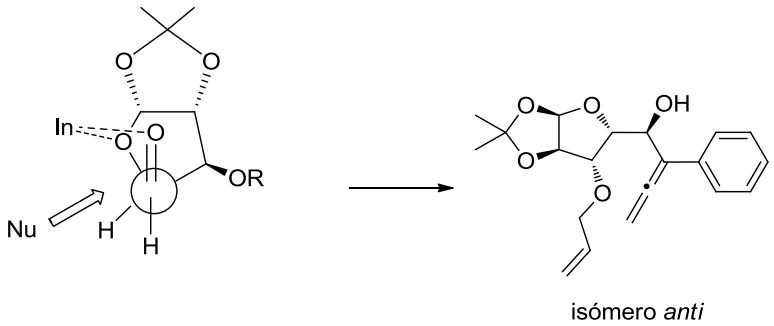


Figura I.37

Por último, la asignación de la configuración en los sustratos β-lactámicos se hizo a partir de sustratos referibles previamente sintetizados en nuestro grupo de investigación, y teniendo en cuenta que en todos los casos los espectros de resonancia, tanto de ^{1}H como de ^{13}C presentaban únicamente la mitad de las señales, lo que se debe a la presencia de cierto grado de simetría en la molécula.

337 G. V. M. Sharma, S. Mallesham, *Tetrahedron: Asymmetry,* **2010**, *21*, 2646.

Para los bis-α-alenoles-β-lactámicos procedentes de las oxoazetidin-2,3-dionas, la explicación de la estereoquímica es similar a la que se recoge para sustratos sencillos en el Apartado 1.2.2.1.2 de este Capítulo. En el caso del aldehído β-lactámico (+)-**6a**, el resultado estereoquímico observado en la reacción de alenilación se puede interpretar de acuerdo con el modelo postulado por Felkin y modificado posteriomente por Ahn,[338] tal y como se recoge en la Figura I.38 (producto anti-Felkin).

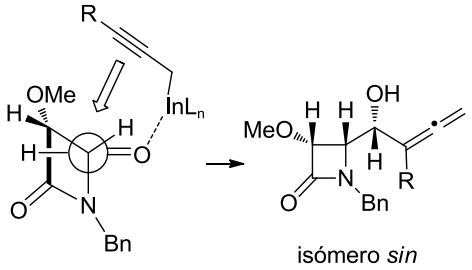


Figura I.38

El sustituyente más voluminoso o electronegativo (el grupo nitrogenado del anillo de cuatro miembros) debe disponerse de forma perpendicular al grupo carbonilo. El reactivo propargilorganometálico correspondiente, debe atacar al grupo carbonilo en la conformación más favorecida, por la cara menos impedida, explicando de este modo la configuración *sin* en el producto de alenilación obtenido.

I.2.3.2.3. REACCIÓN DE HETEROCICLACIÓN DE BIS-ALENOLES

Para llevar a cabo el estudio de la reacción de metátesis es necesario eliminar o proteger la funcionalidad alénica con el fin de evitar posibles interferencias de esta durante la etapa de metátesis.[339] Para ello, en las moléculas que presentaban un grupo alilo en su estructura se llevó a cabo una heterociclación por ataque del grupo alcohol sobre el aleno utilizando oro como catalizador, mientras que en las moléculas que aún no contenían un alqueno éste se introdujo durante la etapa de ciclación por reacción de heterociclación/acoplamiento cruzado con bromuro de alilo utilizando un catalizador de paladio.

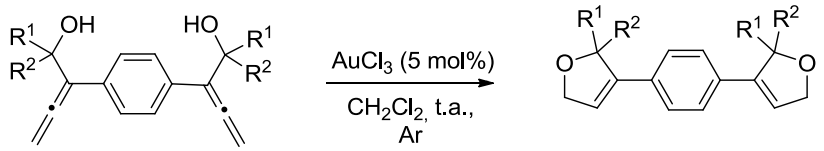
---

338 (a) N. T. Anh, *Top. Curr. Chem*. **1980**, *88*, 145; (b) M. Cherest, H. Felkin, N. Prudent, *Tetrahedron Lett*. **1968**, *9*, 2199.

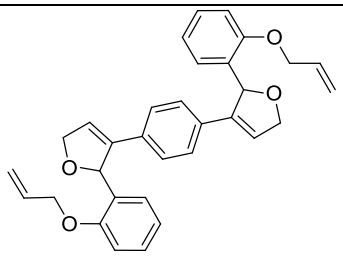
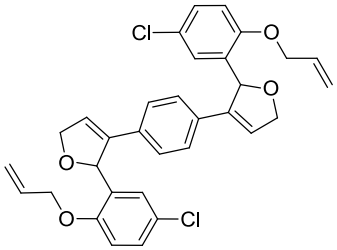
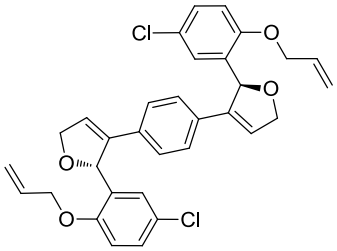
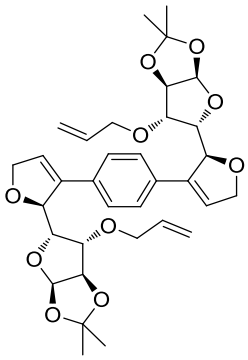
339 Para algunas referencias sobre metátesis de alenos, véanse: (a) D. T. Craft, B. W. Gung, *Tetrahedron Lett*. **2008**, *49*, 5931; (b) M. Murakami, S. Kadowaki, T. Matsuda, *Org. Lett*. **2005**, *7*, 3953; (c) C. E. Janssen, N. Krause, *Eur. J. Org. Chem*. **2005**, 2322; (d) M. Ahmed, T. Arnauld, A. G. M. Barrett, D. C. Braddock, K. Flack, P. A. Procopiou, *Org. Lett*. **2000**, *2*, 551.

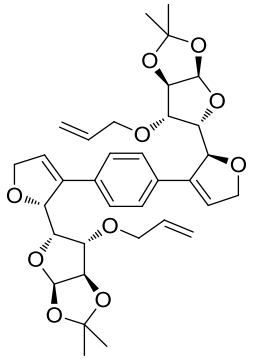
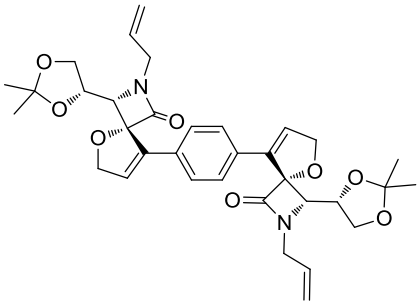
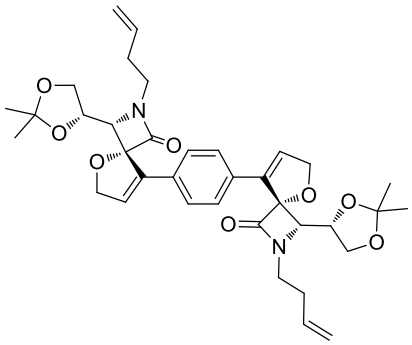
En el primer caso, la bis-heterociclacion de los bis α-alenoles se realizó utilizando como catalizador $AuCl_3$, en diclorometano anhidro y bajo atmosfera de argón. De este modo se obtuvieron los bis-dihidrofuranos **90** (Tabla I.11)

Tabla I.11. Síntesis de los bis-dihidrofuranos **92**



84 **92**

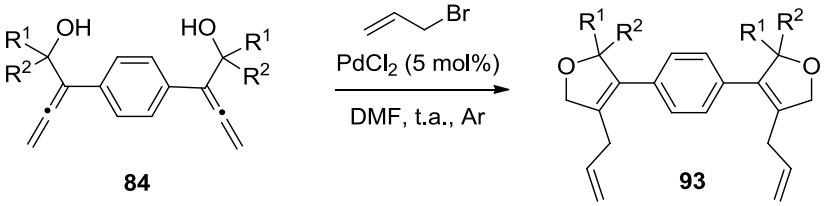
Bis-α-alenol	Bis-dihidrofurano	Estructura	Tiempo	Rto.
84a	**92a**[a]		2h	47%
84b	**92b**[a]		2h	72%
85	**92c**		2h	60%
anti/anti (–)-**84c**	(–)-**92d**		3h	61%

sin/anti (–)-**84c**	(–)-**92e**		4h	50%
(+)-**84f**	(+)-**92f**		3h	69%
(–)-**84g**	(+)-**92g**		3h	70%

[a] Estos compuestos se obtuvieron como mezcla de isómeros no separable por cromatografía en columna.

En las moléculas carentes de un doble enlace adicional no alénico se realizó la reacción de heterociclación/acoplamiento cruzado con bromuro de alilo en *N,N'*-dimetilformamida y utilizando como catalizador $PdCl_2$, obteniéndose los dihidrofuranos **93** con rendimientos moderados (Tabla I.12).

Tabla I.12. Síntesis de los bis-dihidrofuranos **93**



Bis-α-alenol	Bis-dihidrofurano	Estructura	Tiempo	Rto.
(+)-**84d**	(+)-**93a**		3h	59%
(–)-**84e**	(+)-**93b**		4h	45%
(+)-**84h**	(+)-**93c**		24h	39%

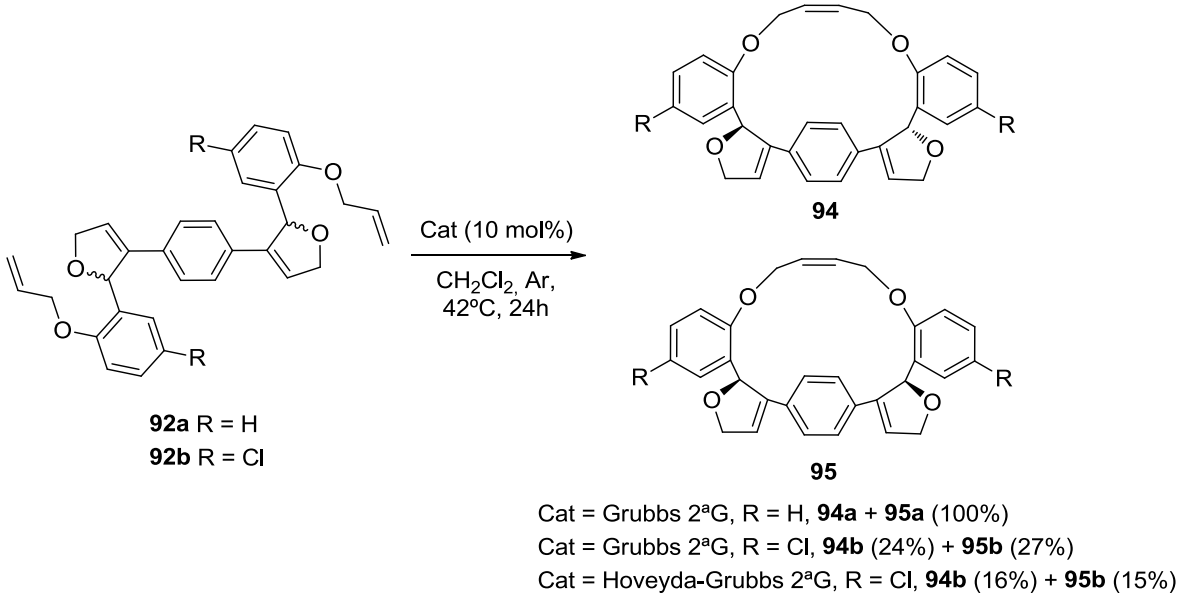
I.2.3.2.4. ESTUDIO DE LA REACCIÓN DE METÁTESIS

En la última etapa de nuestra secuencia sintética se estudió la formación del macrociclo a través de una metátesis de cierre de anillo (RCM). Los catalizadores elegidos para esta reacción fueron el catalizador de Grubbs de primera o segunda generación y el catalizador de Hoveyda-Grubbs de segunda generación, según el caso. Para estos catalizadores los procedimientos y condiciones de reacción utilizadas son iguales, uso de diclometano anhidro a reflujo en atmosfera de argón. Es importante señalar que estas reacciones se llevaron a cabo en condiciones de alta dilución, o lo que es lo mismo, a baja concentración de los bis-dihidrofuranos obtenidos anteriormente, para favorecer la metátesis intramolecular y evitar la metátesis intermolecular.

En primer lugar se estudiaron los sustratos **92a** y **92b**, ambos derivados de aldehídos aromáticos. Estos bis-dihidrofuranos se habían obtenido como mezclas de dos isómeros racémicos, diastereoisómeros entre sí.

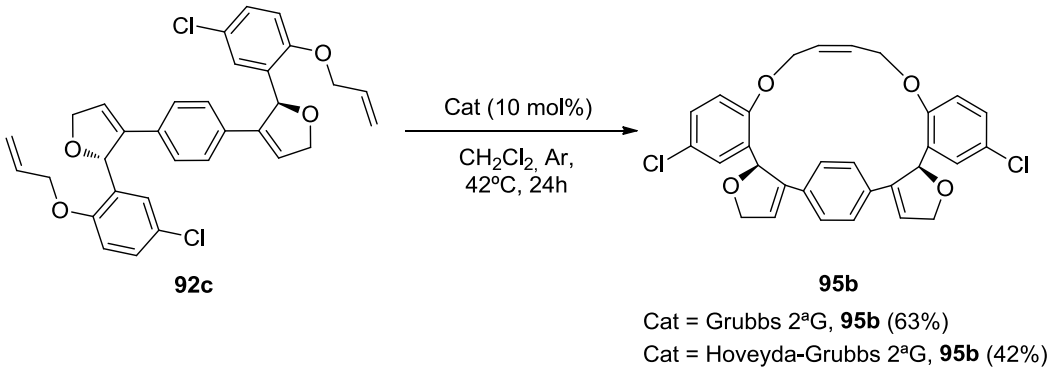
En el caso del bis-dihidrofurano **92a**, al realizar la reacción de metátesis con el catalizador de Grubbs de segunda generación se obtuvo el macrociclo con el doble enlace en configuración *Z*, como una mezcla de los isómeros **94a** y **95a**, no separable por cromatografía en columna. Sin embargo, al llevar a cabo la reacción sobre el bis-

dihidrofurano **92b** en las mismas condiciones sí que se pudo separar la mezcla de isómeros obtenidos **94b** y **95b**. Además, se probó la reacción con el catalizador de Hoveyda-Grubbs de segunda generación, pero se obtuvieron peores rendimientos (Esquema I.207).



Esquema I.207

Con el fin de asignar correctamente las estructuras de los isómeros **94** y **95**, se ensayó la reacción de metátesis a partir del bis-dihidrofurano previamente separado **92c** tanto con el catalizador de Grubbs de 2ªG como con el catalizador de Hoveyda-Grubbs de 2ªG. De este modo, se obtuvo el macrociclo **95b** (Esquema I.208), lo que permitió asignar inequívocamente la configuración de ambos macrociclos.

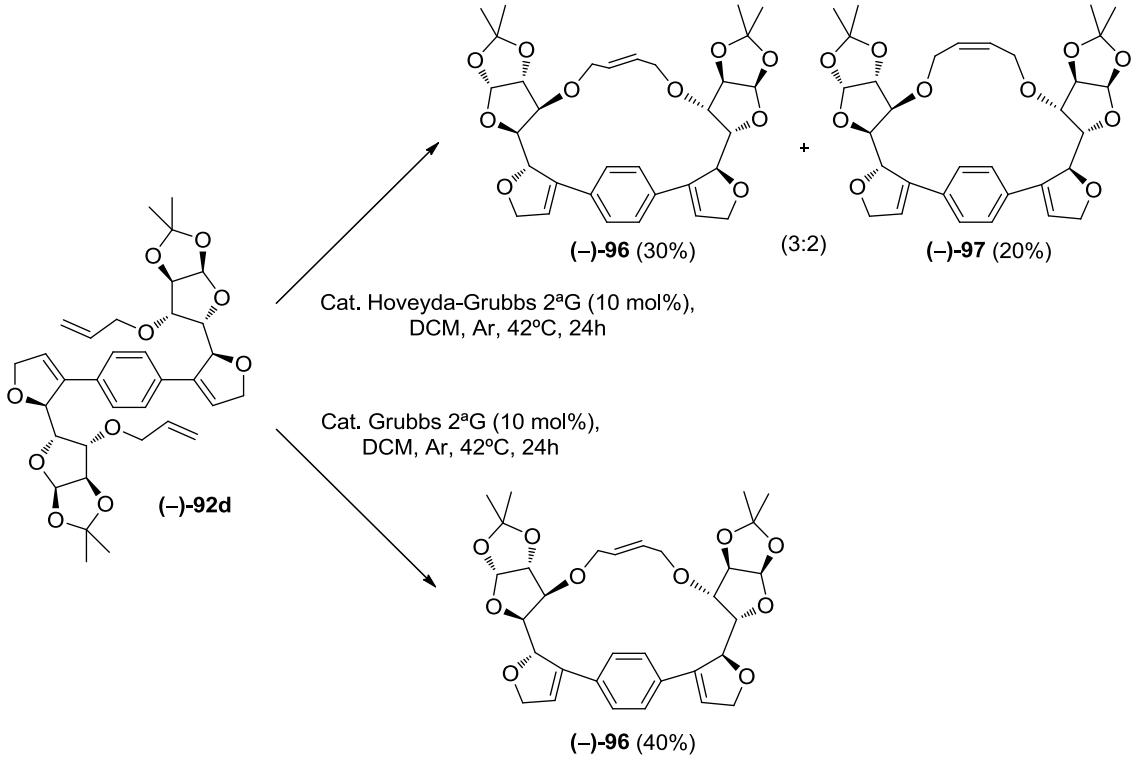


Esquema I.208

En cuanto a la configuración del doble enlace generado, esta se asignó como *Z* teniendo en cuenta los espectros de ^{1}H-RMN. Los espectros de ambos isómeros solamente presentan la mitad de las señales, lo que imposibilita calcular la configuración del doble enlace atendiendo a los valores de las constantes de acoplamiento, sin embargo, este hecho

induce a pensar que debe haber simetría en la molécula. El compuesto **94** presenta un eje C_2, mientras que el isómero **95** tiene un plano de simetría, lo que concuerda con la simetría observada en los espectros. Sin embargo, si el doble enlace estuviese en disposición *E*, la simetría disminuiría. Además, como se comprobará y explicará más adelante, en el isómero *Z* la señal correspondiente a los protones del doble enlace suele aparecer, en el tipo de macrociclos sintetizados, a mayores desplazamientos en el espectro de ^{1}H-RMN. En los macrociclos **94** y **95** esta señal aparece en torno a 5.8-5.9 ppm.

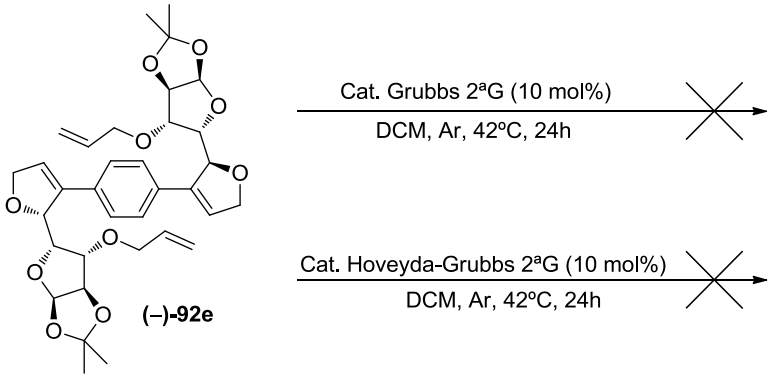
Los siguientes sustratos estudiados fueron los bis-dihidrofuranos (–)-**92d** y (–)-**92e**, derivados del azúcar. La metátesis sobre el bis-dihidrofurano (–)-**92d** presenta diferente selectividad en la olefina formada en función del catalizador elegido. Si se utiliza el catalizador de Hoveyda-Grubbs de segunda generación se obtiene una mezcla de los isómeros *E* (–)-**96** y *Z* (–)-**97** separables por cromatografía en columna sobre gel de sílice con una proporción *Z:E* = 2:3. Sin embargo, al realizar la reacción con el catalizador de Grubbs de segunda generación se obtiene únicamente el isómero *E* (–)-**96**. La formación mayoritaria o única del isómero *E* puede explicarse por la mayor estabilidad termodinámica de esta conformación frente a la *Z*. La diferente selectividad encontrada con uno u otro catalizador puede deberse a los diferentes ligandos de los dos catalizadores, lo que limita, en el caso del Grubbs de segunda generación, la conformación *Z* en los intermedios de reacción, obteniéndose únicamente el isómero *E* (Esquema I.209).



Esquema I.209

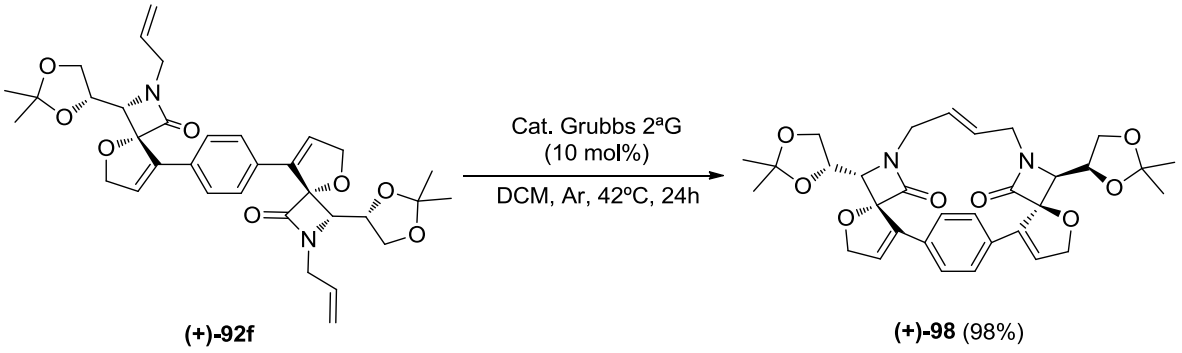
La asignación de la configuración del nuevo doble enlace se hizo teniendo en cuenta los desplazamientos químicos de la señal correspondiente a este doble enlace. En el caso del isómero *Z*, esta señal aparece más desapantallada (5.23 ppm) que en el caso del isómero *E* (4.72 ppm). Esto puede explicarse por la disposición estructural de la molécula, probablemente en el isómero *E* el doble enlace se sitúe espacialmente encima del cono de apantallamiento del anillo bencénico, lo que hace que la señal aparezca a desplazamientos menores. Por el contrario, en el isómero *Z*, el doble enlace se dispondrá de manera que salga fuera de ese cono, por lo que la señal aparece más desapantallada.

Cuando se realizaron los mismos ensayos con el sustrato (–)-**92e** no se produjo la metátesis de cierre de anillo. Este caso llama especialmente la atención ya que la similitud entre los sustratos (–)-**92d** y (–)-**92e** es grande. Una posible justificación a este resultado experimental puede encontrarse en la aproximación de una de las olefinas al catalizador. Las metátesis de cierre de anillo en macrociclos son complicadas desde un punto vista químico; requiere, primero, la coordinación de una de las olefinas al catalizador y, después, que la segunda olefina también se coordine pero anclándose al centro metálico en una posición determinada para que puedan tener lugar las diferentes cicloadiciones que conducen a la molécula final. En el caso del bis-dihidrofurano (–)-**92e** un pequeño cambio en el centro quiral de uno de los dihidrofuranos a los que están unidos los restos alilo es suficiente, posiblemente, para impedir el acercamiento, imposibilitando la metátesis (Esquema I.210)



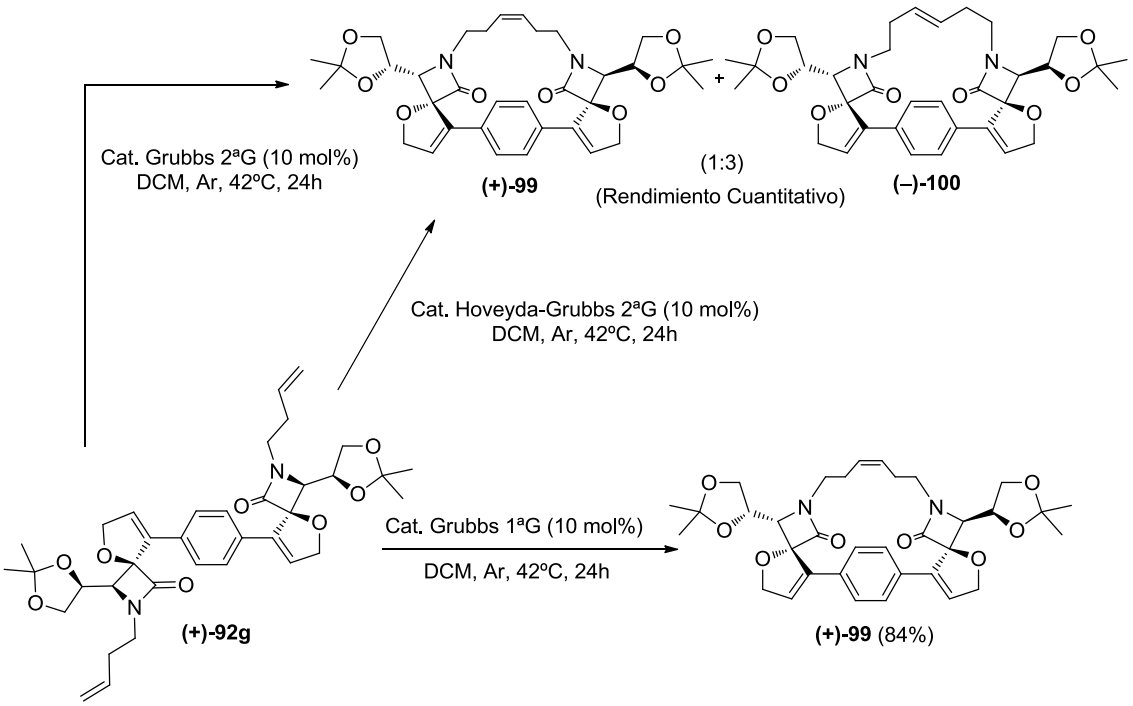
Esquema I.210

Por último, se estudiaron los sustratos β-lactámicos. En el caso del bis-dihidrofurano (+)-**92f**, al realizar la reacción de metátesis con el catalizador de Grubbs de segunda generación se obtuvo el macrociclo (+)-**98** con excelente rendimiento y como isómero *E*, que se asignó por comparación del desplazamiento químico de la señal del doble enlace formado (4.38 ppm) con las obtenidas en el caso anterior (Esquema I.211). La reacción con el catalizador de Grubbs de primera generación en este caso condujo a una mezcla compleja de reacción.



Esquema I.211

En cambio, la reacción de metátesis sobre el sustrato bis-dihidrofurano-β-lactámico (+)-**92g** proporcionó diferentes resultados. En este caso, tanto el catalizador de Grubbs de segunda generación como el catalizador de Hoveyda-Grubbs de segunda generación, proporcionaron una mezcla de los macrociclos (+)-**99** y (–)-**100**. Los dos catalizadores dieron lugar a idénticos resultados, tanto si hablamos del rendimiento, cuantitativo en ambos casos, como de la selectividad, ya que se observa la obtención de una mezcla 1:3 de los isómeros *Z* y *E*, inseparable por cromatografía en columna sobre gel de sílice, siendo mayoritario el isómero *E*. La proporción *Z/E* se determinó a partir del espectro ^{1}H-RMN de la mezcla. Afortunadamente, la utilización del catalizador de Grubbs de primera generación generó únicamente el compuesto (+)-**99**, isómero *Z*, con buen rendimiento (Esquema I.212).



Esquema I.212

De nuevo, la asignación de la configuración del nuevo doble enlace formado se llevó a cabo teniendo en cuenta el desplazamiento químico de los protones del mismo en los espectros de ^{1}H-RMN, que es mayor en el caso del isómero *Z* (4.74 ppm en el isómero *E* y 5.47 ppm en el isómero *Z*). Además, ambos compuestos, *Z* y *E* se obtuvieron como sólidos, así que para confirmar la configuración de los dobles enlaces decidimos realizar un análisis de difracción de rayos X de monocristal. Únicamente fue posible cristalizar la mezcla de compuestos (+)-**99** y (–)-**100**. La estructura del compuesto cristalino obtenida se muestra en la Figura I.39. Una resonancia de ^{1}H-RMN de los cristales confirmó que esta estructura correspondía al compuesto (–)-**100**. Gracias a este análisis por rayos X pudo comprobarse como en el compuesto (–)-**100 (**isómero *E*) el doble enlace se encuentra encima del cono de apantallamiento del anillo de benceno, lo que explica el menor desplazamiento de la señal de este en el espectro de ^{1}H-RMN.

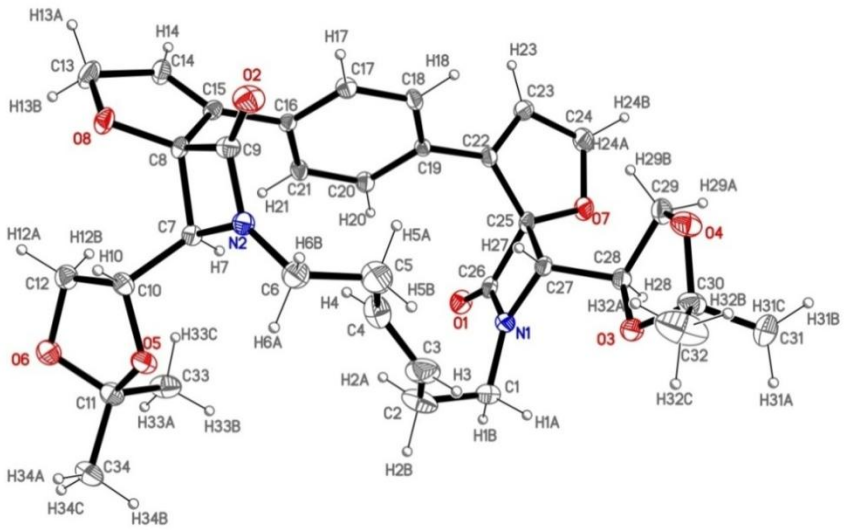
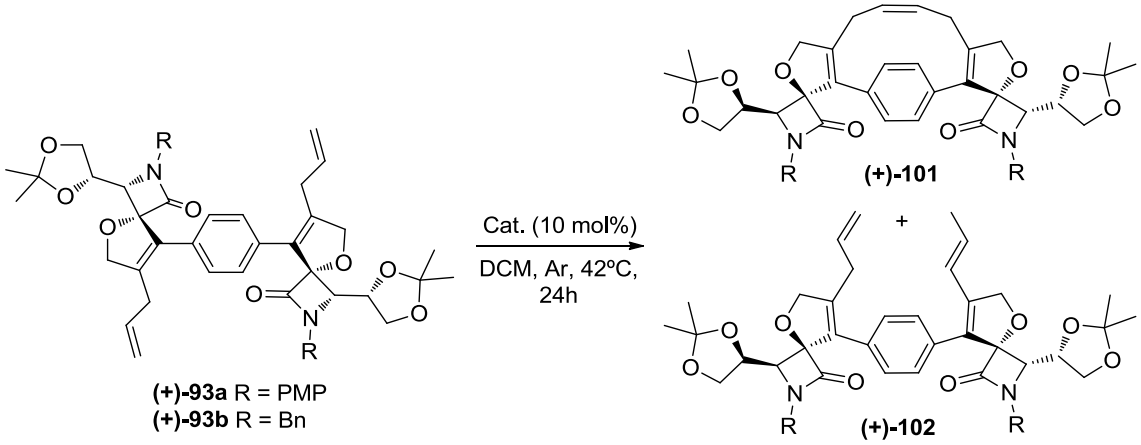


Figura I.39

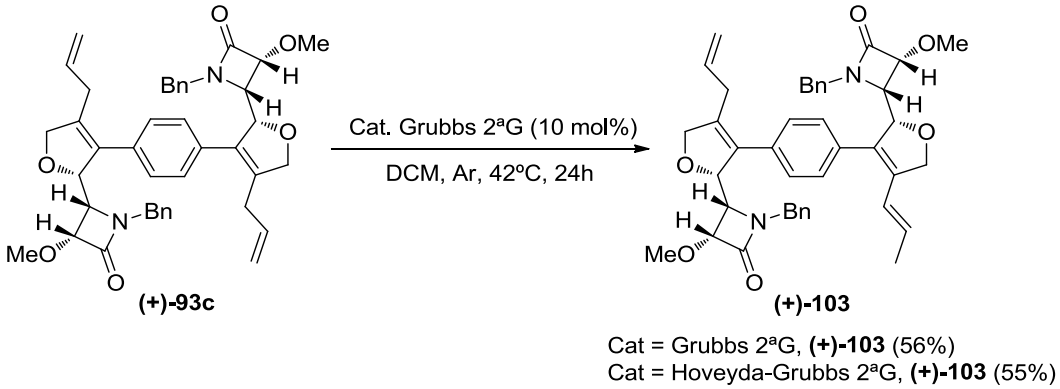
Para las bis-dihidrofurano-β-lactamas (+)-**93a** y (+)-**93b** la reacción de metátesis condujo a los macrociclos (+)-**101a** y (+)-**101b**, con una configuración *Z* en el doble enlace (los valores de desplazamiento químico de los protones de este doble enlace se encuentran entre 5 y 5.2 ppm). En este caso la formación del macrociclo (+)-**101** con configuración *Z* puede explicarse debido al menor tamaño del ciclo formado, que generaría mucha tensión en el caso de formarse el isómero *E*. En el caso del sustrato (+)-**93a**, este macrociclo se obtuvo como único producto y con buen rendimiento, mientras que para el sustrato (+)-**93b** se obtuvo una mezcla de compuestos, ya que, junto con el macrocíclo (+)-**101b** se obtuvo como producto minoritario el compuesto de isomerización de uno de los dobles enlaces

alílicos (+)-**102b**, en el que el nuevo doble enlace obtenido se encuentra en configuración *E*, lo que se dedujo del valor de la constante de acoplamiento. Este resultado se repitió con los catalizadores de Grubbs y de Hoveyda-Grubbs de segunda generación (Esquema I.213).



Esquema I.213

En último lugar, al tratar el compuesto bis-dihidrofurano-β-lactámico (+)-**93c** con los catalizadores de Grubbs y de Hoveyda-Grubbs de segunda generación no se observó en ninguno de los casos el macrociclo esperado, sino que se obtuvo el producto de isomerización de uno de los dobles enlaces (+)-**103** con rendimientos moderados en ambos casos (Esquema I.214).[340] El doble enlace isomerizado se formó como isómero *E* y esta configuración se asignó atendiendo al valor de la constante de acoplamiento.

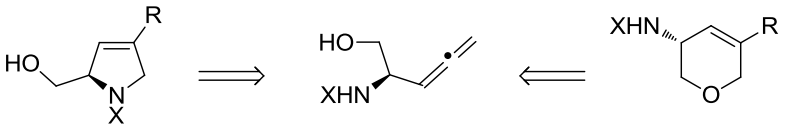


Esquema I.214

[340] B. Alcaide, P. Almendros, J. M. Alonso, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 2874.

I.2.4. REACCIONES DE CICLACIÓN DE UN α-AMINO-β-HIDROXI-ALENO CON DIFERENTES CATALIZADORES

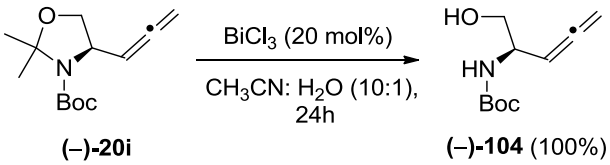
Como ya se ha demostrado, las ciclaciones de alenos con un sustituyente nucleófilo en su estructura son reacciones muy versátiles, sin embargo, cuando en la molécula hay presentes varios nucleófilos, puede aparecer el problema de la quimioselectividad. Es interesante encontrar procedimientos que permitan diferenciar la reactividad de los nucleófilos, lo que puede realizarse en función del catalizador metálico utilizado en la reacción. Por ello, decidimos realizar el estudio de las reacciones de ciclación de un α-amino-β-hidroxialeno catalizadas por diferentes sales de metales de transición, con el fin de encontrar las condiciones que permitieran la ciclación selectiva del grupo amino o del grupo alcohol (Esquema I.215).



Esquema I.215

I.2.4.1 SÍNTESIS DEL α-AMINO-β-HIDROXI-ALENO

El α-amino-β-hidroxialeno que se utilizó para los ensayos se sintetizó a partir del aleno derivado del aldehído de Garner (–)-**20i**, cuya preparación se explicó en el Apartado 1.2.1.2 del presente Capitulo. Sobre este aleno se llevó a cabo la desprotección de los grupos OH y NH con tricloruro de bismuto, en un medio acetonitrilo:agua (10:1). De esta manera se obtuvo el α-amino-β-hidroxialeno (–)-**104** con excelente rendimiento (Esquema I.216).

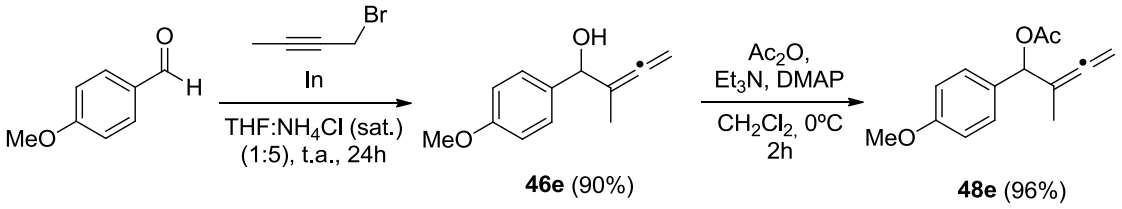


Esquema I.216

Por otro lado, se preparó el acetato α-alénico aromático **48e**, utilizando metodología ya descrita en esta Memoria (Esquema I.217).[341]

---

341 Véase referencia 232.

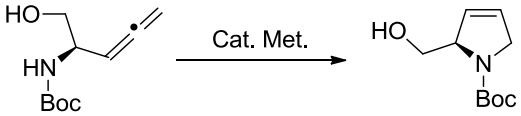


Esquema I.217

I.2.4.2 CICLACIÓN DEL α-AMINO-β-HIDROXI-ALENO CON DIFERENTES CATALIZADORES

Con el fin de estudiar posibles cambios en la regioselectividad de la ciclación sobre el sustrato (–)-**104** se ensayaron varios catalizadores derivados de metales de transición. En un principio se probaron diferentes catalizadores de oro y platino, y en todos ellos se observó una preferencia por la aminociclación hacia el carbono externo de la agrupación alénica, a través de una ciclación 5-*endo-trig* para dar el 2,5-dihidro-1*H*-pirrol (+)-**105** (Tabla I.13).

Tabla I.13 Ciclación de (–)-**104** con oro y platino

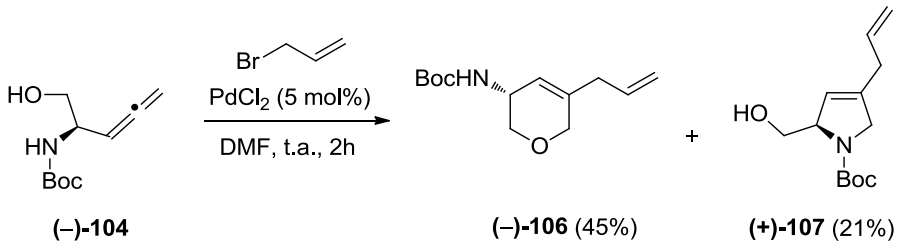


(–)-104 **(+)-105**

Catalizador	Condiciones	Tiempo	Rendimiento
$AuCl_3$ (5 mol%)	CH_2Cl_2, Ar, t.a.	3h	77%
$AuCl_3$ (5 mol%)	PEG-400, Ar, t.a.	4h	49%
Ph_3PNTf_2Au (5 mol%)	DCE, Ar, t.a.	3h	20%
$PtCl_2$ (1 mol%) / AgOTf (1 mol%)	CH_2Cl_2, Ar, t.a.	23h	57%

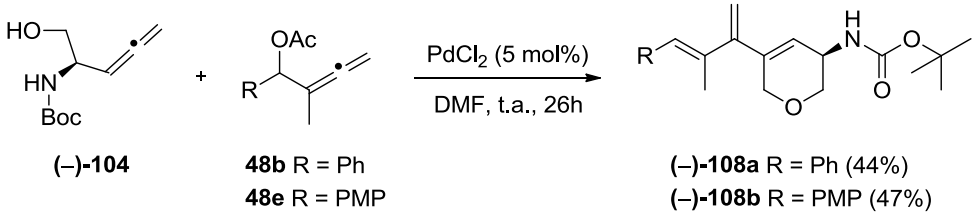
Cuando la reacción se llevó a cabo utilizando $PdCl_2$ como catalizador y en presencia de bromuro de alilo se produjo un cambio en la quimioselectividad. Se obtuvo una mezcla de compuestos en la que el producto mayoritario fue el 3,6-dihidro-2*H*-pirano (–)-**106**, y el minoritario el 2,5-dihidro-1*H*-pirrol (+)-**107**. El compuesto (–)-**106** se obtuvo por ataque del grupo alcohol al carbono terminal alénico, mediante una ciclación 6-*endo-trig*, y posterior acoplamiento con el bromuro de alilo, mientras que el compuesto (+)-**107** se obtuvo mediante una ciclación 5-*endo-trig* del grupo amino al carbono externo del aleno (al igual

que en el caso del oro y el platino) y posterior acoplamiento con el bromuro de alilo (Esquema I.218).



Esquema I.218

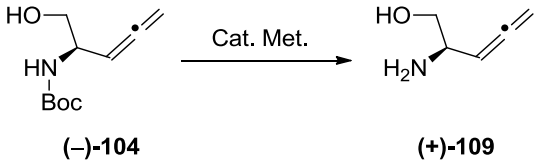
A la vista de este resultado y, teniendo en cuenta que en las reacciones de heterociclación/acoplamiento cruzado de β,γ-alenil-dioles con acetatos-α-alénicos únicamente se obtenían los 3,6-dihidro-2*H*-piranos, decidimos comprobar si esa selectividad era extensible a estas reacciones. Para ello se trató el α-amino-β-hidroxialeno (–)-**104** con los acetatos α-alénicos **48b** y **48e** en presencia de $PdCl_2$ como catalizador y se obtuvieron los 3,6-dihidro-2*H*-piranos **108** como únicos regio y estereoisómeros (Esquema I.219).



Esquema I.219

Por otro lado, continuando con el objetivo de variar la regioselectividad, se ensayaron catalizadores de calcio y lantano. Sin embargo, en este caso, en lugar de producirse una heterociclación, se produjo la desprotección del grupo *terc*-butoxicarbonilo, obteniéndose el α-amino-β-hidroxialeno (+)-**109** (Tabla I.14).

Tabla I.14. Desprotección del grupo *terc*-butoxicarbonilo



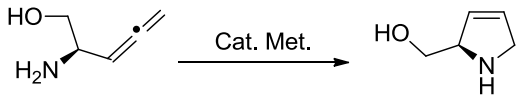
Catalizador	Condiciones	Tiempo	Rto
$Ca(NTf_2)_2$ (5 mol%), Bu_4NPF_6 (5 mol%)	CH_2Cl_2, Ar.[a]	72h	33%
$La[N(SiMe_3)_2]_3$ (5 mol%)	Tolueno, Ar, Δ	2h	100%

[a] La reacción no se completó ni a temperatura ambiente, ni a reflujo, ni en tubo cerrado a 80ºC

Cabe destacar que la reacción catalizada por calcio no se completó, mientras que con lantano se obtuvo el producto final de forma cuantitativa tras tan sólo dos horas de reacción. En ninguno de los casos se afectó la funcionalidad alénica en las condiciones de reacción.

En vista de este resultado, pensamos que podría ser interesante estudiar si la regioselectividad podría cambiar al pasar de un grupo amida a una amina libre. Así, sobre el sustrato (+)-**109** se ensayaron los catalizadores de oro y platino y el resultado fue el mismo que con el compuesto (–)-1**04**, se obtuvo el 2,5-dihidro-1*H*-pirrol (+)-**110** con ambos catalizadores (Tabla I.15).

Tabla I.15 Ciclación de (+)-**109** con oro y platino

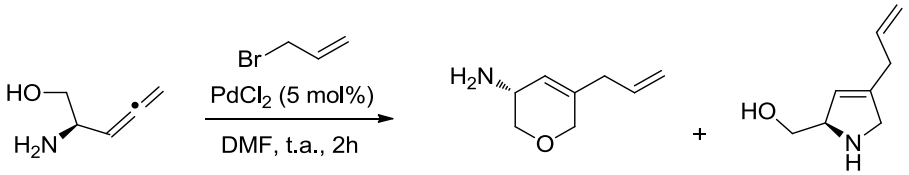


(+)-109 **(+)-110**

Catalizador	Condiciones	Tiempo	Rto
$AuCl_3$ (5 mol%)	CH_2Cl_2, Ar, t.a.	2h	81%
$PtCl_2[CH_2{=}CH_2]$ (1 mol%) / TDMPP (2 mol%)	CH_2Cl_2, Ar, t.a.	2h	51%

Cabe destacar que, en este caso, el catalizador de $PtCl_2$ utilizado anteriormente condujo a una mezcla compleja de reacción, por lo que se sustituyó por $PtCl_2[CH_2{=}CH_2]$.

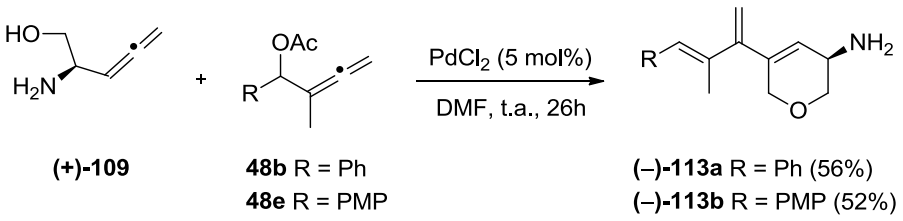
Cuando la reacción se llevó a cabo utilizando $PdCl_2$ como catalizador y en presencia de bromuro de alilo de nuevo se obtuvo una mezcla de compuestos en la que el producto mayoritario fue el 3,6-dihidro-2*H*-pirano (–)-**111**, y el minoritario el 2,5-dihidro-1*H*-pirrol (+)-**112** (Esquema I.220).



(+)-109 **(–)-111** (53%) **(+)-112** (39%)

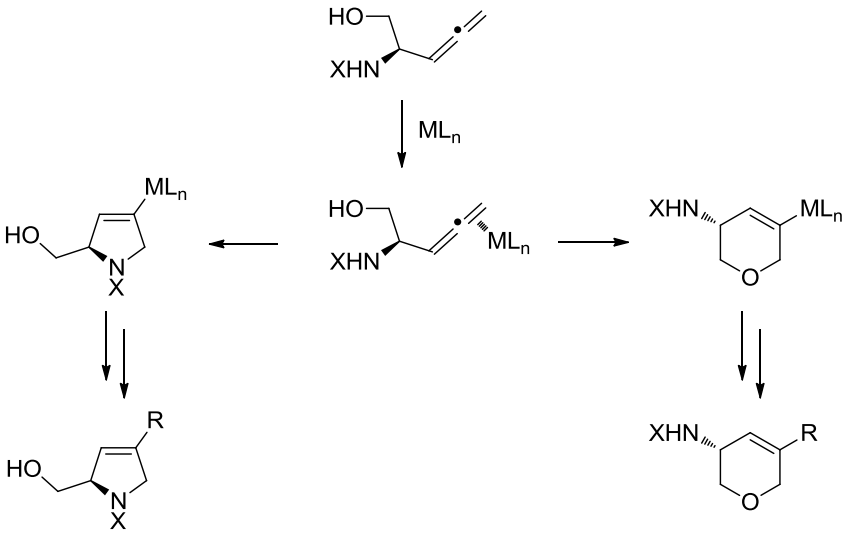
Esquema I.220

Por último, se trató el α-amino-β-hidroxialeno (+)-**109** con los acetatos α-alénicos **48b** y **48e** en presencia de $PdCl_2$ como catalizador y, al igual que en el caso de (–)-**104** se obtuvieron los 3,6-dihidro-2*H*-piranos **113** como únicos regio y estereoisómeros (Esquema I.221).



Esquema I.221

Un mecanismo general que explicaría este comportamiento implicaría la coordinación inicial del catalizador metálico al doble enlace externo de la agrupación alénica, seguida de una heterometalación intramolecular por ataque del nucleófilo al carbono terminal alénico, generando un intermedio cíclico. Este intermedio sería un dihidropirrol en el caso del ataque del nitrógeno amínico o amídico o un dihidropirano si el ataque se produce por parte del oxígeno del grupo alcohol. La quimioselectividad de este proceso dependería del catalizador metálico utilizado. Posteriormente, una desmetalación, en el caso de los catalizadores de oro y platino, o un posterior acoplamiento cruzado seguido de una β-deacetoxi- o β-dehalopaladación, en el caso del catalizador de paladio, daría lugar a la formación de los productos de reacción (Esquema I.222).



Esquema I.222

Se ha demostrado que controlando el catalizador y las condiciones de reacción es posible dirigir el proceso hacía la síntesis de ciclos de cinco o seis eslabones según si la ciclación se produce por el nitrógeno o por el oxígeno.

I.3. PARTE EXPERIMENTAL

I.3.1. TÉCNICAS GENERALES

Disolventes, reactivos y técnicas generales

Disolventes

Los disolventes fueron suministrados por casas comerciales y se utilizaron directamente. El THF, el éter etílico y el cloruro de metileno se obtuvieron directamente de un aparato Innovative Technology Pure Solvent (PS-MD-3). Todos los disolventes se secaron antes de su utilización en las reacciones en atmósfera inerte.

Técnicas generales

Las reacciones sensibles al aire se realizaron en atmósfera de argón utilizando técnicas de Schlenk estándar. Las reacciones a alta temperatura se llevaron a cabo en tubo cerrado utilizando un bloque de aluminio para su calefacción. La purificación de los crudos de reacción se llevó a cabo por cromatografía en columna utilizando gel de sílice Merck 230-400 mesh, y como eluyente el indicado en cada caso. El progreso de las reacciones se siguió por cromatografía en capa fina (cromatofolios de gel de sílice Merck-Kiesegel 60F-254), detectándolos a la luz UV (λ= 254 nm) y, según los casos, por revelado con disolución de ácido fosfomolíbdico al 5% en etanol,[342] disolución acuosa de $KMnO_4$,[343] o disolución etanólica de vainillina.[344]

Reactivos orgánicos

Los reactivos se adquirieron de casas comerciales y se utilizaron sin purificación previa excepto los indicados, que se prepararon siguiendo métodos descritos en la bibliografía.

Técnicas analíticas y espectroscópicas

- *Puntos de fusión:* Se determinaron en tubo capilar, en un aparato Gallenkamp o en un aparato Stuart Melting Point SMP30. Los puntos de fusión indicados se encuentran sin corregir.

- *Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear*: Los espectros de ^{1}H-RMN se han realizado en el CAI de RMN de la UCM con aparatos Bruker AC-200 (200 MHz), Bruker Avance-DPX 300 (300 MHz), Bruker AMX-500 (500MHz) y Bruker Avance-III 700 (700 MHz), y utilizando como referencia interna la señal del disolvente deuterado

---

342 Procedimiento: Se disuelven 10 g de ácido fosfomolíbdico hidratado en 200 ml de etanol.

343 Procedimiento: Se disuelven 20 g de K_2CO_3, 2 g de $KMnO_4$ y 5 ml de NaOH al 5% en 300 ml de H_2O.

344 Procedimiento: Se disuelven 2 g de vainillina en 150 ml de etanol y 10 ml de H_2SO_4 cc.

utilizado en cada caso: $CDCl_3$ (7.27 ppm), $(CD_3)_2CO$ (2.05 ppm), C_6D_6 (7.16 ppm) y $CDCl_2CDCl_2$ (5.94). Los espectros de carbono (^{13}C-RMN) se realizaron en los mismos aparatos, utilizando como referencia la señal del disolvente deuterado utilizado en cada caso: $CDCl_3$ (77.0 ppm), $(CD_3)_2CO$ (29.8 ppm), C_6D_6 (128.0 ppm), $CDCl_2CDCl_2$ (75.5). En ambos casos, los desplazamientos químicos se dan en partes por millón (δ) y las constantes de acoplamiento en Hz. Todos los experimentos se realizaron a temperatura ambiente a no ser que se indique lo contrario. En el listado de los espectros de ^{1}H-RMN se usaron las siguientes abreviaturas para las multiplicidades: s: singlete; d: doblete; t: triplete; c: cuadruplete; q: quintuplete; h: sextuplete; dd: doblete de dobletes; dt: doblete de tripletes; ddd: doblete de doblete de doblete; ddt: doblete de doblete de tripletes; m: multiplete. En las mezclas de compuestos en las que estos se encuentran en distinta proporción, se designan como mayoritario (M) y minoritario (m).

- *Espectroscopia IR:* Los espectros de IR se realizaron en un aparato Perkin-Elmer 781. Se indican las bandas características en cm^{-1}.

- *Rotación óptica:* Las medidas del poder rotatorio se realizaron en un polarímetro Perkin-Elmer 241, a temperatura ambiente, en la banda D del Na (λ = 589 nm). La concentración se expresa en g/100 ml y se indica entre paréntesis en cada caso, seguido del disolvente utilizado.

- *Espectrometría de masas*: Los espectros de masas, por impacto electrónico (IE), o electroespray (ES), han sido realizados en el CENQUIOR (CSIC), utilizando un equipo AGILENT 6520 Accurate Mass QTOF LC/MS.

- *Difracción de Rayos X:* Los datos cristalográficos de Rayos X han sido obtenidos en el CAI de difracción de Rayos X de la UCM usando un difractómetro de monocristal Bruker Smart CCD (detector de área) utilizando la radiación Kα del molibdeno (λ=0.71073 Å). Los datos se recogieron en un hemisferio del espacio reciproco por combinación de tres grupos de exposiciones. Cada exposición de 20s cubre 0.3 en ω. Los parámetros de celda fueron determinados y refinados por un ajuste de mínimos cuadrados de todas las reflexiones. La estructura se resolvió por métodos directos y se refinó por procedimientos de "full-matrix least-square" en F2 (SHELXL-97).[345] Todos los átomos distintos de hidrógeno se refinaron anisotrópicamente. Los átomos de hidrógeno se incluyeron en sus posiciones calculadas y se refinaron posicionados en sus átomos de carbono respectivos.

---

345 G. M. Sheldrick, 'SHELX97, Program for Refinement of Crystal Structure', University of Göttingen, Göttingen, Germany, 1997

I.3.2. REACCIÓN DE CICLACIÓN DE ALENIL-CARBAMATOS

I.3.2.1. SÍNTESIS DE LOS ALDEHÍDOS PRECURSORES

Los aldehídos **1**, **6a-b**, **8**, **12** y **14** y la 3-hidroxi-β-lactama **(+)-4** se prepararon según procedimientos descritos en la literatura tal y como se comentó en el Apartado I.2.1.1.[346]

Los procedimientos experimentales para la síntesis de las β-lactamas y la síntesis de los restantes aldehídos precursores no descritos se detallan a continuación.

I.3.2.1.1. Síntesis de las iminas 2

Sobre una disolución de la correspondiente amina (1 mmol) en diclorometano anhidro (5 ml), a temperatura ambiente y en atmósfera de argón, se añadió el $MgSO_4$ (1.7g) y una disolución del aldehído (1 mmol) en diclorometano (1 ml), y se agitó durante 15 h. A continuación se filtró el $MgSO_4$ y se eliminó el disolvente a vacío. Las iminas se utilizaron inmediatamente sin purificación previa suponiendo un rendimiento cuantitativo.

I.3.2.1.2. Síntesis de las β-lactamas 3 por reacción de Staudinger

Sobre una disolución de la correspondiente imina (5 mmol) en diclorometano anhidro (25 ml), en atmósfera de argón a 0°C, se adicionó trietilamina (15 mmol). A continuación, se añadió gota a gota el cloruro de ácido (7.5 mmol) disuelto en diclorometano anhidro (5 ml) y se dejó alcanzar la temperatura ambiente. Transcurridas 12 h, la mezcla de reacción se lavó, sucesivamente, con $NaHCO_3$ (disolución saturada, 2 x 40 ml) y con NaCl (sat.) (2 x 40 ml). La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y el disolvente se eliminó a vacío. Los productos obtenidos se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos/AcOEt).

I.3.2.1.3. Síntesis de la 3-hidroxi-β-lactama (+)-4

Sobre una disolución de la 3-acetoxi-2-azetidinona (+)-**3c** (5 mmol) enfriada a 0°C en metanol (50 ml) se adicionó el metóxido sódico sólido (5 mmol) y a continuación se dejó la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Tras 30 minutos se eliminó el metanol a vacío. A la disolución resultante se le añadió agua (10 ml), se extrajo con AcOEt (3 x 10 ml), se secó la fase orgánica sobre $MgSO_4$ y se eliminó el disolvente a vacío. El compuesto obtenido se utilizó sin purificar en la siguiente etapa sintética.

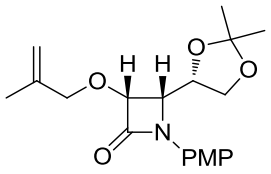
---

346 Véanse referencias de 268 a 274.

I.3.2.1.4. Síntesis de la β-lactama (+)-3d

Sobre una disolución del alcohol β-lactámico (+)-**4** (1 mmol) en diclorometano (12 ml) se adicionaron sucesivamente yoduro de tetrabutilamonio (0.01 mmol), una disolución acuosa de NaOH al 50% (12 ml) y bromuro de metalilo (1.6 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Una vez terminada la reacción (c.c.f.) se añadió agua y se extrajo varias veces con diclorometano. El conjunto de fases orgánicas se secó sobre $MgSO_4$ y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos/AcOEt).

3-Metaliloxi-azetidinona (+)-3d



A partir de 582 mg (1.98 mmol) del alcohol β-lactámico (+)-**4** se obtuvieron 559 mg (81%) del compuesto (+)-**3d** como un sólido marrón claro por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 3:1).

PF: 90 – 91 ºC

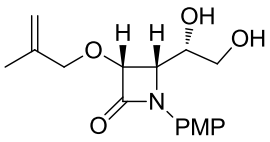
$[\alpha]_D$ = +93.1 (*c* 1.8, $CHCl_3$).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	1.35 (s, 3H, CH_3), 1.54 (s, 3H, CH_3), 1.77 (s, 3H, CH_3), 3.77 (dd, 1H, *J* = 8.9, 6.5 Hz, OC*H*H acetónido), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 4.12 (d, 1H, *J* = 12.4 Hz, OC*H*H), 4.20 (dd, 1H, *J* = 8.7, 5.6 Hz, OCH*H* acetónido), 4.31 (m, 2H, OCH*H* + OCH), 4.44 (dt, 1H, *J* = 8.6, 6.6 Hz, H4), 4.69 (d, 1H, *J* = 5.6 Hz, H3), 4.96 (s, 1H, =C*H*H), 5.01 (s, 1H, =CH*H*), 6.87 (d, 2H, *J* = 9.1 Hz, PMP), 7.66 (d, 2H, *J* = 9.1 Hz, PMP).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	164.9 (C=O), 156.5 (OC^{4ario}), 140.7 ($=C^{4ario}$), 131.22 (C^{4ario}), 119.5 (2CH PMP), 113.9 (2CH PMP), 113.2 ($=CH_2$), 109.8 (C^{4ario}), 79.8 (C-H3), 77.2 (OCH_2), 75.0 (OCH), 67.0 (OCH_2), 61.8 (C-H4), 55.4 (OCH_3), 26.7 (CH_3), 24.9 (CH_3), 19.4 ($=C-CH_3$)

I.3.2.1.5. Síntesis de la dihidroxi-β-lactama (+)-5d

Sobre una disolución de la acetónido β-lactama (+)-**3d** (5 mmol) en THF/agua (1:1, 50 ml) se añadió pTSA.H_2O (5.5 mmol) en pequeñas proporciones. La mezcla de reacción se calentó a reflujo hasta la desaparición completa del material de partida (c.c.f.). Una vez enfriada, se concentró a presión reducida y se neutralizó con $NaHCO_3$ sólido. A continuación, se extrajo con AcOEt (4 x 20 ml), se lavó con agua (20 ml), se secó sobre $MgSO_4$ y se eliminó el disolvente a presión reducida. Este compuesto se obtuvo espectroscópicamente puro, y no necesitó purificación posterior.

Dihidroxi-β-lactama (+)-5d



A partir de 509 mg (1.46 mmol) de la β-lactama (+)-**3d** se obtuvieron 450 mg (Rendimiento cuantitativo) del compuesto (+)-**5d** como un aceite marrón.

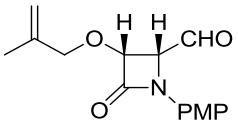
$[\alpha]_D$ = +97.2 (*c* 2.0, $CHCl_3$).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	1.78 (s, 3H, CH_3), 3.67 (m, 2H, OCH_2), 3.78 (s, 3H, OCH_3), 4.17 (m, 2H, OC*H*H + OCH), 4.32 (d, 1H, *J* = 12.4 Hz, OCH*H*), 4.40 (t, 1H, *J* = 4.9 Hz, H4), 4.77 (d, 1H, *J* = 5.4 Hz, H3), 4.98 (s, 1H, =C*H*H), 5.03 (s, 1H, =CH*H*), 6.85 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz, PMP), 7.40 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz, PMP).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	165.1 (C=O), 156.8 (OC^{4ario}), 140.4 ($=C^{4ario}$), 130.8 (C^{4ario}), 120.0 (2 CH PMP), 114.2 (2CH PMP), 113.8 ($=CH_2$), 80.2 (C-H3), 15.6 (OCH_2), 71.6 (OCH), 63.5 (OCH_2), 58.0 (C-H4), 55.5 (OCH_3), 19.4 (CH_3).

I.3.2.1.6. Síntesis del azetidin-2-carbaldehído (+)-6d

Sobre una disolución de la dihidroxi-β-lactama (+)-**5d** (5 mmol) en diclorometano (30 ml) se añadieron, sucesivamente, una disolución saturada de $NaHCO_3$ (0.5 ml) y $NaIO_4$ sólido (10 mmol) en pequeñas porciones. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 2h. Posteriormente, el precipitado se eliminó por filtración, el filtrado se secó ($MgSO_4$) y el disolvente se eliminó a presión reducida. Este compuesto se obtuvo espectroscópicamente puro, y no necesitó purificación posterior.

Azetidin-2-carbaldehído (+)-6d



A partir de 490 mg (1.59 mmol) de la dihidroxi-β-lactama (+)-**5d** se obtuvieron 450 mg (Rendimiento cuantitativo) del compuesto (+)-**6d** como un sólido marrón claro.

PF: 115 – 116 ºC

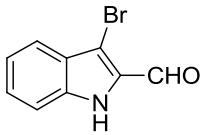
$[\alpha]_D$ = +96.8 (*c* 1.5, $CHCl_3$).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	1.75 (s, 3H, CH_3), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 4.13 (c, 2H, *J* = 12.3 Hz, OCH_2), 4.52 (dd, 1H, *J* = 5.3, 4.0 Hz, H4), 4.98 (s, 1H, =CHH), 5.00 (d, 1H, *J* = 5.0 Hz, H3), 5.01 (s, 1H, =CHH), 6.88 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz, PMP), 7.28 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz, PMP), 9.79 (d, 1H, *J* = 4.0 Hz, CHO).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	199.1 (CHO), 163.10 (C=O), 157.0 (OC^{4ario}), 140.2 (C^{4ario}), 130.6 (C^{4ario}), 118.1 (2CH PMP), 114.7 (2CH PMP), 114.2 ($=CH_2$), 82.8 (C-H3), 75.5 (OCH_2), 63.3 (C-H4), 55.5 (OCH_3), 19.3 (CH_3).

I.3.2.1.7. Síntesis del 3-bromo-1*H*-indol-2-carbaldehído 15

Sobre una disolución del 1*H*-indol-2-carbaldehído (1 mmol) en cloroformo (4 ml), se añadió la *N*-bromosuccinimida (1 mmol) a 0ºC y la reacción se agitó a esa temperatura durante aproximadamente 2 horas. Cuando la reacción terminó, se concentró a vacío y sobre el residuo se adicionó agua y éter etílico. La fase acuosa se extrajo varias veces con éter y la combinación de fases orgánicas se lavó con NaCl (sat.). Se secó con $MgSO_4$ y se evaporó el disolvente a presión reducida. El producto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos/AcOEt).

3-Bromo-1*H*-indol-2-carbaldehido 15



A partir de 1 g (7.15 mmol) del 1*H*-indol-2-carbaldehido **14** se obtuvieron 1.35 g (84%) del compuesto **15** como un sólido marrón claro por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 6:1).

PF: 82 – 83 ºC

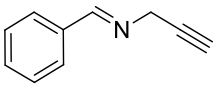
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$): 7.72 (dt, 1H, *J* = 8.1, 4.0 Hz, Ar), 7.46 (m, 2H, Ar), 7.72 (dd, 2H, *J* = 8.2, 0.9 Hz, Ar), 9.35 (s ancho, 1H, NH), 10.00 (s, 1H, CHO).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$): 181.2 (CHO), 136.8 (C^{4ario}), 131.4 (C^{4ario}), 128.5 (CH Ar), 127.2 (C^{4ario}), 122.0 (CH Ar), 121.5 (CH Ar), 112.7 (CH Ar), 104.2 (C^{4ario}).

I.3.2.2. SÍNTESIS DE LAS IMINAS 16

Sobre una suspensión de $MgSO_4$ (8 mmol) en diclorometano (1 ml) se adicionó el aldehído correspondiente (1 mmol). Posteriormente y con agitación constante se añadió una disolución de la amina (1 mmol) en diclorometano anhidro. Cuando la reacción terminó (c.c.f.) se filtró sobre una placa filtrante y el disolvente se eliminó a presión reducida. Estos compuestos se obtuvieron espectroscópicamente puros y no necesitaron purificación posterior.

Alquinil-imina 16a

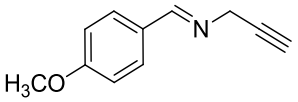


A partir de 500 mg (4.71 mmol) del benzaldehído se obtuvieron 655 mg (97%) del compuesto **16a** como un aceite amarillento.

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$): 2.54 (t, 1H, *J* = 2.4 Hz, ≡CH), 4.54 (t, 2H, *J* = 2.2 Hz, NCH_2), 7.43 (m, 3H, Ph), 7.77 (m, 2H, Ph), 8.60 (t, 1H, *J* = 1.8 Hz, N=CH).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	162.5 (N=CH), 135.8 (C^{4ario}), 131.0 (CH Ph), 128.6 (2CH Ph), 128.3 (2CH Ph), 79.0 (≡C), 75.5 (≡CH), 47.1 (NCH_2).
IR ($CHCl_3$)	3299 (≡CH), 2127 (C≡C), 1646 (C=N) cm^{-1}.

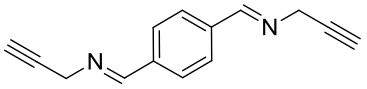
Alquinil-imina 16b



A partir de 1g (7.35 mmol) del anisaldehído se obtuvieron 1.3 g (Rendimiento cuantitativo) del compuesto **16b** como un aceite amarillento.

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	2.51 (t, 1H, *J* = 2.5 Hz, C≡C*H*), 3.84 (s, 3H, OCH_3), 4.48 (t, 2H, *J* = 2.1, NCH_2), 6.94 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, PMP), 7.71 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, PMP), 8.50 (t, 1H, *J* = 1.6 Hz, N=C*H*).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	161.8 (C^{4ario} PMP), 161.7 (CH=N), 129.8 (2CH PMP), 128.8 (C^{4ario} PMP), 114.0 (2CH PMP), 79.3 (*C*≡CH), 75.1 (C≡*C*H), 55.3 (OCH_3), 47.1 (NCH_2)

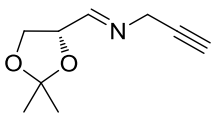
Alquinil-imina 16c



A partir de 500 mg (3.73 mmol) del tereftaldehído se obtuvieron 654 mg (84%) del compuesto **16c** como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	2.55 (t, 2H, *J* = 2.4 Hz, ≡CH), 4.57 (t, 4H, *J* = 2.2 Hz, NCH_2), 7.84 (s, 4H, Ph), 8.63 (t, 2H, *J* = 1.9 Hz, N=CH).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	161.8 (2N=CH), 138.0 ($2C^{4ario}$), 128.6 (4CH Ph), 78.7 (≡C), 75.8 (≡CH), 47.2 (NCH_2).

Alquinil-imina (+)-16d

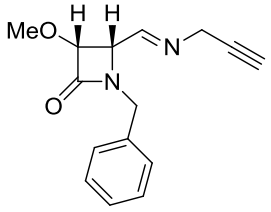


A partir de 396 mg (3.05 mmol) del aldehído (+)-**1** se obtuvieron 512 mg (Rendimiento cuantitativo) del compuesto (+)-**16d** como un aceite incoloro.

$[\alpha]_D$ = +17.5 (*c* 1.3, $CHCl_3$).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	1.39 (s, 3H, CH_3), 1.44 (s, 3H, CH_3), 2.48 (t, 2H, *J* = 2.5 Hz, ≡CH), 3.94 (dd, 1H, *J* = 8.5, 6.2 Hz, OC*H*H), 4.19 (dd, 1H, *J* = 8.5, 6.7 Hz, OCH*H*), 4.32 (m, 2H, NCH_2), 4.63 (m, 1H, OCH), 7.96 (dt, 1H, *J* = 4.6, 2.0 Hz, N=CH).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	164.6 (N=CH), 110.2 (OC^{4ario}), 78.0 (OCH), 76.9 (≡CH), 76.1 (≡C), 67.2 (OCH_2), 46.6 (NCH_2), 26.4 (CH_3), 25.4 (CH_3).

Alquinil-imina (+)-16e

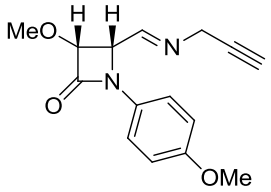


A partir de 912 mg (4.16 mmol) del aldehído (+)-**6a** se obtuvieron 1.02 g (95%) del compuesto (+)-**16e** como un aceite amarillento.

$[\alpha]_D$ = +45.3 (*c* 0.7, $CHCl_3$).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	2.43 (t, 1H, *J* = 2.4 Hz, C≡C*H*), 3.45 (s, 3H, OCH_3), 4.21 (m, 3H, H3 + NCH_2), 4.43 (c, 2H, *J* = 14.7 Hz, CH_2-Ph), 4.66 (d, 1H, *J* = 4.7 Hz, H4), 7.29 (m, 5H, Ph), 7.74 (dt, 1H, *J* = 6.5, 2.0 Hz, N=C*H*).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	166.2 (C=O), 162.5 (CH=N), 134.9 (C^{4ario} PMP), 128.9 (2CH Ph), 128.8 (2CH Ph), 128.0 (CH Ph), 85.5 (C-H3), 77.9 (C≡*C*H), 75.9 (*C*≡CH), 60.5 (C-H4), 58.9 (OCH_3), 47.1 (NCH_2), 45.3 (CH_2-Ph).

Alquinil-imina (+)-16f

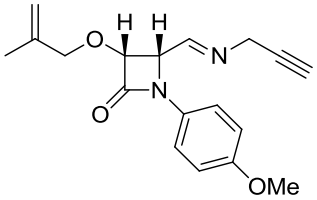


A partir de 500 mg (2.12 mmol) del aldehído (+)-**6b** se obtuvieron 580 mg (Rendimiento cuantitativo) del compuesto (+)-**16f** como un aceite marrón.

$[\alpha]_D$ = +37.5 (*c* 0.8, $CHCl_3$).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	2.49 (t, 1H, *J* = 2.4 Hz, C≡C*H*), 3.53 (s, 3H, OCH_3), 3.78 (s, 2H, NCH_2), 3.78 (s, 3H, OCH_3), 4.42 (t, 1H, *J* = 2.2 Hz, H3), 4.80 (d, 1H, *J* = 5.0 Hz, H4), 6.86 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz, PMP), 7.34 (d, 2H, *J* = 9.1 Hz, PMP), 8.06 (dt, 1H, *J* = 6.8, 1.9 Hz, N=C*H*).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	163.2 (C=O), 162.9 (CH=N), 156.6 (C^{4ario} PMP), 130.9 (C^{4ario} PMP), 118.3 (2CH PMP), 114.5 (2CH PMP), 84.7 (C-H3), 77.8 (C≡*C*H), 76.3 (*C*≡CH), 60.6 (C-H4), 59.1 (OCH_3), 55.5 (OCH_3), 47.3 (NCH_2)

Alquinil-imina (+)-16g



A partir de 640 mg (2.32 mmol) del aldehído (+)-**6d** se obtuvieron 714 mg (99%) del compuesto (+)-**16g** como un aceite incoloro.

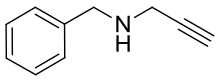
$[\alpha]_D$ = +72.5 (*c* 1.1, $CHCl_3$).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	1.75 (s, 3H, CH_3), 2.49 (t, 1H, *J* = 2.4 Hz, C≡C*H*), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 4.09 (c, 2H, *J* = 12.1 Hz, OCH_2), 4.42 (t, 2H, *J* = 2.2 Hz, NCH_2), 4.75 (dd, 1H, *J* = 7.0, 5.0 Hz, H4), 4.93 (d, 1H, *J* = 5.0 Hz, H3), 4.95 (s, 1H, =C*H*H), 5.01 (s, 1H, =CH*H*), 6.86 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz, PMP), 7.35 (d, 2H, *J* = 9.1 Hz, PMP), 8.10 (dt, 1H, *J* = 7.0, 2.0 Hz, N=C*H*).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	163.4 (C=O), 163.1 (CH=N), 156.6 (C^{4ario} PMP), 140.6 (=C^{4ario}), 131.0 (C^{4ario} PMP), 118.3 (2CH PMP), 114.5 (2CH PMP), 113.6 (=CH_2), 82.5 (C-H3), 77.2 (C≡*C*H), 76.3 (*C*≡CH), 75.1 (OCH_2), 60.7 (C-H4), 55.5 (OCH_3), 47.3 (NCH_2), 19.4 (CH_3).

I.3.2.3. SÍNTESIS DE LAS AMINAS 17

Sobre una disolución de la correspondiente imina (1 mmol) en MeOH (10 ml) a –20ºC (baño hielo-sal) se añadió $NaBH_4$ (2 mmol). La reacción se agitó a –20 ºC aproximadamente 30 minutos. Cuando la reacción terminó (c.c.f.), se añadió acetona y se filtró sobre celita. El disolvente se eliminó a presión reducida. Sobre la mezcla obtenida se añadió NaCl (sat.) y se extrajo varias veces con diclorometano. Se secó con $MgSO_4$ y se evaporó el disolvente a presión reducida. Estos compuestos se obtuvieron espectroscópicamente puros y no necesitaron purificación posterior.

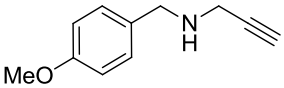
Amina propargílica 17a



A partir de 654 mg (4.57 mmol) de la imina **16a** se obtuvieron 634 mg (96%) del compuesto **17a** como un aceite amarillento.

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	2.28 (t, 1H, *J* = 2.4 Hz, C≡C*H*), 3.44 (d, 2H, *J* = 2.4 Hz, NCH_2), 3.90 (s, 2H, CH_2-C≡CH), 7.33 (m, 5H, Ph).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	139.3 (C^{4ario} Ph), 128.4 (2CH Ph), 128.4 (2CH Ph), 127.1 (CH Ph), 82.0 (2*C*≡CH), 71.5 (2C≡*C*H), 52.2 (2CH_2-NH), 37.3 (2*C*H_2-C≡CH).
IR ($CHCl_3$)	3425 (NH), 3238 (≡CH), 2097 (C≡C) cm^{-1}.

Amina propargílica 17b

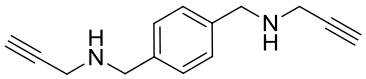


A partir de 1.3 g (7.35 mmol) de la imina **16b** se obtuvieron 1.22 g (95%) del compuesto **17b** como un aceite amarillento.

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$): 1.55 (s, 1H, NH), 2.29 (t, 1H, *J* = 2.4 Hz, C≡C*H*), 3.42 (d, 2H, *J* = 2.4 Hz, NCH_2), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 3.83 (s, 2H, C*H*$_2$-C≡CH), 6.89 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, PMP), 7.28 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, PMP).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$): 158.6 (C^{4ario} PMP), 131.4 (C^{4ario} PMP), 129.4 (2CH PMP), 113.7 (2CH PMP), 82.0 (*C*≡CH), 71.4 (C≡*C*H), 55.1 (OCH_3), 51.5 (CH_2-NH), 37.0 (*C*H$_2$-C≡CH).

Amina propargílica 17c

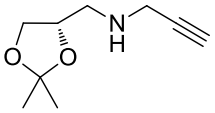


A partir de 653 mg (3.14 mmol) de la imina **16c** se obtuvieron 536 mg (81%) del compuesto **17c** como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$): 1.26 (s ancho, 2H, NH), 2.27 (t, 2H, *J* = 2.4 Hz, C≡C*H*), 3.44 (d, 4H, *J* = 2.4 Hz, NCH_2), 3.88 (s, 4H, C*H*$_2$-C≡CH), 7.32 (s, 4H, Ph).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$): 138.0 (2C^{4ario} Ph), 128.6 (4CH Ph), 82.0 (2*C*≡CH), 75.8 (2C≡*C*H), 51.9 (2CH_2-NH), 37.3 (2*C*H$_2$-C≡CH).

Amina propargílica (+)-17d



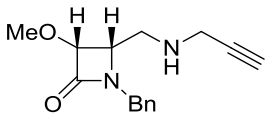
A partir de 616 mg (3.68 mmol) de la imina (+)-**16d** se obtuvieron 625 mg (Rendimiento cuantitativo) del compuesto (+)-**17d** como un aceite incoloro.

$[\alpha]_D$ = +9.8 (*c* 1.2, $CHCl_3$).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$): 1.36 (s, 3H, CH_3), 1.44 (s, 3H, CH_3), 1.75 (s ancho, 1H, NH), 2.23 (t, 1H, *J* = 2.3 Hz, C≡C*H*), 2.84 (d, 2H, *J* = 4.9 Hz, NCH_2), 3.48 (s, 2H, NCH_2), 3.71 (dd, 1H, *J* = 8.0, 6.6 Hz, OC*H*H), 4.07 (dd, 1H, J = 8.0, 6.4 Hz, OCH*H*), 4.26 (q, 1H, *J* = 6.2 Hz, OCH).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	109.3 (OC^{4ario}), 77.2 (OCH), 75.2 (≡CH), 71.6 (≡C), 67.4 (OCH_2), 51.1 (NCH_2), 38.3 (NCH_2), 26.9 (CH_3), 25.4 (CH_3).

Amina propargílica (+)-17e

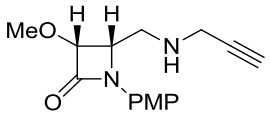


A partir de 370 mg (1.45 mmol) de la imina (+)-**16e** se obtuvieron 380 mg (Rendimiento cuantitativo) del compuesto (+)-**17e** como un aceite amarillento.

$[\alpha]_D$ = +32.5 (*c* 1.1, $CHCl_3$).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	2.21 (t, 1H, *J* = 2.3 Hz, C≡C*H*), 2.87 (m, 2H, NCH_2), 3.29 (m, 2H, CH_2-C≡CH), 3.59 (s, 3H, OCH_3), 3.69 (dt, 1H, *J* = 10.5, 5.2 Hz, H4), 4.25 (d, 1H, *J* = 15.0 Hz, C*H*H-Ph), 4.51 (d, 2H, *J* = 4.8 Hz, H3), 4.60 (d, 1H, *J* = 15.0 Hz, CH*H*-Ph), 7.31 (m, 5H, Ph).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	167.4 (C=O), 135.6 (C^{4ario} Ph), 128.8 (2CH Ph), 128.6 (2CH PMP), 127.8 (CH PMP), 83.8 (C-H3), 81.6 (*C*≡CH), 71.6 (C≡*C*H), 59.2 (OCH_3), 56.6 (OCH_3), 47.0 (CH_2-NH), 44.6 (CH_2-Ph), 38.4 (*C*H_2-C≡CH).

Amina propargílica (+)-17f

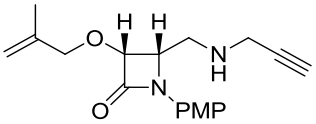


A partir de 580 mg (2.13 mmol) de la imina (+)-**16f** se obtuvieron 520 mg (89%) del compuesto (+)-**17f** como un aceite amarillento.

$[\alpha]_D$ = +35.4 (*c* 1.2, $CHCl_3$).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	2.24 (t, 1H, *J* = 2.4 Hz, C≡C*H*), 3.16 (m, 2H, NCH_2), 3.45 (t, 2H, *J* = 2.3 Hz, CH_2-C≡CH), 3.67 (s, 3H, OCH_3), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 4.32 (dt, 1H, *J* = 7.3, 4.8 Hz, H4), 4.62 (d, 2H, *J* = 5.1 Hz, H3), 6.88 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz, PMP), 7.39 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz, PMP).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	164.3 (C=O), 156.4 (C^{4ario} PMP), 130.6 (C^{4ario} PMP), 118.7 (2CH PMP), 114.5 (2CH PMP), 83.0 (C-H3), 81.6 (*C*≡CH), 71.8 (C≡*C*H), 59.4 (OCH_3), 56.9 (OCH_3), 55.5 (C-H4), 46.5 (CH_2-NH), 38.6 (*C*H_2-C≡CH).

Amina propargílica (+)-17g



A partir de 570 mg (1.82 mmol) de la imina (+)-**16g** se obtuvieron 573 mg (Rendimiento cuantitativo) del compuesto (+)-**17g** como un aceite amarillento.

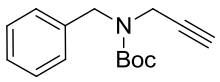
$[\alpha]_D$ = +120.3 (*c* 1.4, $CHCl_3$).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	1.79 (s, 3H, CH_3), 2.23 (t, 1H, *J* = 2.4 Hz, C≡C*H*), 3.19 (d, 2H, *J* = 6.0 Hz, NCH_2), 3.45 (d, 2H, *J* = 2.4 Hz, C*H*$_2$-C≡CH), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 4.17 (d, 1H, *J* = 12.4 Hz, OC*H*H), 4.34 (m, 2H, OCH*H* + H4), 4.76 (d, 1H, *J* = 5.2 Hz, H3), 4.96 (s, 1H, =C*H*H), 5.06 (s, 1H, =CH*H*), 6.88 (d, 2H, *J* = 9.1 Hz, PMP), 7.39 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz, PMP).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	164.4 (C=O), 156.4 (C^{4ario} PMP), 141.0 (=C^{4ario}), 130.7 (C^{4ario} PMP), 118.7 (2CH PMP), 114.5 (2CH PMP), 112.8 (=CH_2), 81.7(*C*≡CH), 80.7 (C-H3), 75.0 (OCH_2), 71.7 (C≡*C*H), 57.0 (OCH_3), 55.5 (C-H4), 46.7 (CH_2-NH), 38.7 (*C*H$_2$-C≡CH), 19.4 (CH_3).

I.3.2.4. SÍNTESIS DE LOS ALQUINIL-CARBAMATOS 18a–g

A una disolución de la amina (1 mmol) y trietilamina (1.1 mmol) a 0ºC en diclorometano (6 ml) se añadió Boc_2O (1.1 mmol) disuelto en diclorometano. Cuando la reacción terminó (c.c.f.), se añadió NaCl y se extrajo varias veces con diclorometano. Se secó con $MgSO_4$ y se evaporó el disolvente a presión reducida. Los productos obtenidos se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos/AcOEt).

Alquinil-carbamato 18a

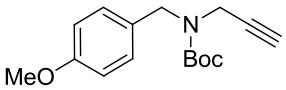


A partir de 502 mg (3.46 mmol) de la amina **17a** se obtuvieron 462 mg (55%) del compuesto **18a** como un aceite amarillento por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 4:1).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	1.50 (s, 9H, 3CH_3 Boc), 2.21 (t, 1H, *J* = 2.5 Hz, C≡C*H*), 4.02 (s ancho, 2H, NCH_2), 4.56 (s, 2H, CH_2-C≡CH), 7.32 (m, 5H, Ph).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	155.0 (C=O), 136.6 (C^{4ario}), 128.5 (4CH PMP), 127.4 (CH Ph), 85.2 (≡CH), 80.6 (C^{4ario} Boc), 79.3 (≡C), 49.2 (NCH_2), 35.0 (NCH_2), 28.4 (3CH_3 Boc).
IR ($CHCl_3$)	2362 (≡CH), 1700 (C=O) cm^{-1}.

Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{14}H_{15}NO$: 213.1154 Experimental: 213.1157

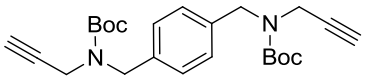
Alquinil-carbamato 18b



A partir de 600 mg (3.4 mmol) de la amina **17b** se obtuvieron 702 g (75%) del compuesto **18b** como un aceite amarillento por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 6:1).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	1.50 (s, 9H, $3CH_3$ Boc), 2.21 (t, 1H, *J* = 2.3 Hz, C≡C*H*), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 3.96 (s ancho, 2H, NCH_2), 4.49 (s, 2H, CH_2-C≡CH), 6.86 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, Ar), 7.21 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, Ar).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	158.9 (O- C^{4ario}), 154.9 (C=O), 129.4 (C^{4ario}), 129.2 (2 CH PMP), 113.9 (2CH PMP), 80.4 (C^{4ario} Boc), 79.4 (≡CH), 71.5 (≡C), 55.2 (OCH_3), 48.4 (NCH_2), 34.8 (NCH_2), 28.3 ($3CH_3$ Boc).
IR ($CHCl_3$)	2360 (≡CH), 1698 (C=O), 1234 (C-O) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{16}H_{21}NO_3$: 275.1521 Experimental: 275.1380

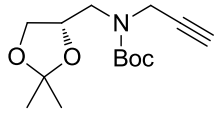
Alquinil-carbamato 18c



A partir de 255 mg (1.2 mmol) de la amina **17c** se obtuvieron 278 mg (56%) del compuesto **18c** como un aceite amarillento por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 6:1).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	1.49 (s, 18H, $3CH_3$ Boc), 2.21 (t, 2H, *J* = 2.4 Hz, C≡C*H*), 4.00 (s ancho, 4H, NCH_2), 4.54 (s, 4H, CH_2-C≡CH), 7.23 (s, 4H, Ph).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	155.1 (2C=O), 136.7 ($2C^{4ario}$), 128.0 (4CH PMP), 85.2 (2≡CH), 80.6 ($2C^{4ario}$ Boc), 79.3 (2≡C), 49.5 ($2NCH_2$), 34.9 ($2NCH_2$), 28.4 ($6CH_3$ Boc).
IR ($CHCl_3$)	2365 (≡CH), 1701 (C=O) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{24}H_{32}N_2O_4$: 412.2362 Experimental: 412.2355

Alquinil-carbamato (+)-18d

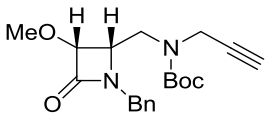


A partir de 363 mg (2.15 mmol) de la amina (+)-**17d** se obtuvieron 445 mg (77%) del compuesto (+)-**18d** como un aceite amarillento por cromatografía en columna (CH_2Cl_2/AcOEt 9:1).

$[\alpha]_D$ = +1.6 (*c* 1.4, $CHCl_3$).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	1.38 (s, 3H, CH_3), 1.45 (s, 3H, CH_3), 1.50 (s, 9H, 3CH_3 Boc), 2.23 (t, 1H, J = 2.2 Hz, C≡C*H*), 3.5 (m, 2H, NCH_2), 3.71 (m, 1H, OC*H*H), 4.07 (dd, 1H, J = 8.4, 6.2 Hz, OCH*H*), 4.20 (s ancho, 1H, NC*H*H-alquino), 4.32 (m, 1H, NCH*H*-alquino).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	157.1 (C=O), 109.3 (C^{4ario} acetónido), 86.3 (≡CH), 80.6 (C^{4ario} Boc), 75.6 (≡C), 73.9 (OCH), 67.2 (OCH_2), 48.3 (NCH_2), 37.5 (NCH_2-alquino), 28.3 (3CH_3 Boc), 26.8 (CH_3), 25.5 (CH_3).
IR ($CHCl_3$)	2358 (≡CH), 1696 (C=O) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{14}H_{23}NO_4$: 269.1627 Experimental: 269.1636

Alquinil-carbamato (+)-18e

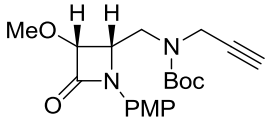


A partir de 375 mg (1.45 mmol) de la amina (+)-**17e** se obtuvieron 329 mg (63%) del compuesto (+)-**18e** como un aceite incoloro por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 2:1).

$[\alpha]_D$ = +39.6 (*c* 0.7, $CHCl_3$).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	1.45 (s, 9H, 3 CH_3 Boc), 2.15 (t, 1H, *J* = 2.1 Hz, C≡C*H*), 3.34 (dd, 1H, *J* = 14.7, 6.3 Hz, NC*H*H), 3.59 (s, 3H, OCH_3), 3.68 (dd, 1H, *J* = 14.9, 4.9 Hz, NCH*H*), 3.86 (m, 3H, CH_2-C≡CH + H4), 4.14 (s ancho, 1H, C*H*H-Ph), 4.48 (d, 1H, *J* = 3.9 Hz, H3), 4.66 (s ancho, 1H, CH*H*-Ph), 7.31 (m, 5H, Ph).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	167.6 (C=O lactama), 155.1 (C=O Boc), 136.5 (C^{4ario}), 128.8 (2CH Ph), 128.4 (2CH Ph), 128.2 (CH Ph), 83.6 (≡CH), 80.8 (C-H3), 80.5 (C^{4ario}), 76.0 (≡C), 65.8(CH_2-Ph), 64.5 (C-H4), 59.1 (OCH_3), 45.5 (NCH_2), 44.5 (NCH_2), 28.3 (3CH_3 Boc)
IR ($CHCl_3$)	1746 (C=O lactama), 2355 (≡CH), 1692 (C=O) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{20}H_{26}N_2O_4$: 358.1893 Experimental: 358.1887

Alquinil-carbamato (+)-18f



A partir de 500 mg (1.82 mmol) de la amina (+)-**17f** se obtuvieron 437 mg (64%) del compuesto (+)-**18f** como un aceite amarillento por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 5:1).

$[\alpha]_D$ = +37.2 (*c* 0.8, $CHCl_3$).

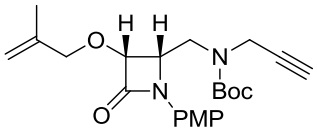
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$): 1.52 (s, 9H, 3 CH_3 Boc), 2.18 (s, 1H, C≡C*H*), 3.40 (s ancho, 1H, NC*H*H), 3.68 (s, 3H, OCH_3), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 3.96 (d, 1H, *J* = 4.1 Hz, C*H*H-C≡CH), 4.01 (d, 1H, *J* = 4.1 Hz, CH*H*-C≡CH), 4.09 (s ancho, 1H, NCH*H*), 4.47 (s ancho, 1H, H4), 4.59 (d, 1H, *J* = 5.1 Hz, H3), 6.88 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz, PMP), 7.47 (m, 2H, PMP).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$): 164.5 (C=O lactama), 154.8 (O-C^{4ario}), 153.0 (C=O Boc), 130.4 (C^{4ario}), 118.7 (2CH PMP), 114.5 (2CH PMP), 82.7 (≡CH), 80.2 (C-H3), 80.2 (C^{4ario}), 75.3 (≡C), 59.2 (OCH_3), 55.5 (OCH_3), 53.3 (C-H4), 44.7 ($2NCH_2$), 28.4 ($3CH_3$ Boc)

IR ($CHCl_3$): 1745 (C=O lactama), 2354 (≡CH), 1693 (C=O) cm^{-1}.

Masa exacta – ES: Calculada M^+ para $C_{19}H_{24}N_2O_5$: 360.1685
Experimental: 360.1691

Alquinil-carbamato (+)-18g



A partir de 533 mg (1.7 mmol) de la amina (+)-**17g** se obtuvieron 515 mg (73%) del compuesto (+)-**18g** como un aceite incoloro por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 6:1).

$[\alpha]_D$ = +56.0 (*c* 1.6, $CHCl_3$).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$): 1.52 (s, 9H, 3 CH_3 Boc), 1.81 (s, 3H, CH_3), 2.18 (2, 1H, C≡C*H*), 3.48 (s ancho, 1H, NC*H*H), 3.79 (s, 1H, OCH_3), 3.98 (m, 1H, H4), 4.01 (dd, 1H, *J* = 14.8, 4.1, NCHH), 4.17 (s ancho, 1H, NC*H*H-alquino), 4.20 (d, 1H, *J* = 12.2 Hz, OC*H*H), 4.36 (d, 1H, *J* = 12.3 Hz, OCH*H*), 4.49 (s ancho, 1H, NCH*H*-alquino), 4.73 (d, 1H, *J* = 5.0 Hz, H3), 4.98 (s, 1H, =CHH), 5.07 (s, 1H, =CHH), 6.89 (m, 2H, PMP), 7.49 (m, 2H, PMP).

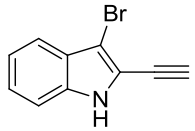
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	164.6 (C=O lactama), 155.5 (C=O Boc + O-C^{4ario}), 141.0 (=C^{4ario}), 130.5 (C^{4ario}), 118.7 (2CH PMP), 114.5 (2CH PMP), 113.3 (=CH_2), 82.6 (≡CH), 80.4 (C-H3), 79.5 (C^{4ario}), 76.0 (≡C), 75.1 (OCH_2), 63.3 (C-H4), 55.5 (OCH_3), 44.8 (NCH_2), 34.7 (NCH_2), 28.4 ($3CH_3$ Boc), 19.6 (CH_3).
IR ($CHCl_3$)	1747 (C=O lactama), 2356 (≡CH), 1694 (C=O) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{23}H_{30}NO_2$: 414.2155 Experimental: 414.2148

I.3.2.5. SÍNTESIS DE LOS ALQUINOS 18h–j

A una disolución del aldehído correspondiente (1 mmol) y K_2CO_3 (2 mmol) en metanol anhidro (15 ml), se anadió el (1-diazo-2-oxopropil)fosfonato de dimetilo (1.2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Cuando la reacción se completó (c.c.f.), se eliminó el disolvente a presión reducida, se diluyó con éter etílico y se lavó con una disolución acuosa de $NaHCO_3$ al 5%. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos/AcOEt).

Los alquinil-carbamatos (–)-**18h** y (–)-**18i** se encuentran caracterizados en la literatura.[347]

Alquinil-indol 18j



A partir de 330 mg (1.47 mmol) del aldehído **15** se obtuvieron 203 mg (56%) del compuesto **18j** como un aceite marrón por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 5:1).

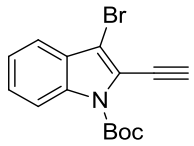
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	3.59 (s, 1H, ≡CH), 7.23 (m, 1H, indol), 7.32 (d, 2H, *J* = 3.6 Hz, indol), 7.56 (dd, 1H, *J* = 7.9, 0.8 Hz, indol), 8.34 (s ancho, 1H, NH).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	135.0 (C^{4ario}), 126.6 (C^{4ario}), 125.0 (CH indol), 121.3 (CH indol), 119.7 (CH indol), 117.3 (C^{4ario}), 111.2 (CH indol), 99.1 (C^{4ario}), 84.6 (≡CH), 74.25 (≡C).

347 Véanse referencias 272a y 273c

I.3.2.6. PROTECCIÓN DEL ALQUINIL-INDOL 18j: SÍNTESIS DEL ALQUINIL-CARBAMATO 19

A una disolución de la amina (1 mmol) y DMAP (1.1 mmol) a 0ºC en acetonitrilo (6 ml) se añadió Boc_2O (1.1 mmol) disuelto en acetonitrilo. Cuando la reacción terminó (c.c.f.), se añadió NaCl y se extrajo varias veces con AcOEt. Se secó con $MgSO_4$ y se evaporó el disolvente a presión reducida. El producto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos/AcOEt).

Alquinil-carbamato 19



A partir de 180 mg (0.82 mmol) del alquinil-indol **18j** se obtuvieron 224 mg (86%) del compuesto **19** como un sólido marrón por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 4:1).

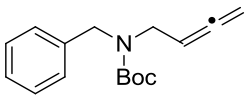
PF: 177 – 178 ºC

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	1.70 (s, 9H, 3CH3 Boc), 3.79 (s, 1H, ≡CH), 7.34 (m, 1H, CH indol), 7.43 (m, 1H, CH indol), 7.54 (ddd, 1H, J = 7.7, 1.5, 0.8 Hz, CH indol), 8.16 (dt, 1H, J = 8.3, 0.9 Hz, CH indol).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	148.8 (C=O), 135.0 (C^{4ario}), 127.9 (C^{4ario}), 127.1 (CH indol), 123.9 (CH indol), 119.9 (CH indol), 115.7 (CH indol), 109.0 (C^{4ario}), 87.8 (≡CH), 85.5 (C^{4ario} Boc), 74.8 (≡C), 28.1 ($3CH_3$ Boc).
IR ($CHCl_3$)	2356 (≡CH), 1692 (C=O) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{15}H_{14}BrNO_2$: 319.0208 Experimental: 319.0200

I.3.2.7. SÍNTESIS DE LOS ALENIL-CARBAMATOS 20 POR REACCIÓN DE CRABBÉ

Sobre una disolución del alquino correspondiente (1 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se adicionaron CuBr (0.5 mmol), $(CH_2O)_n$ (2.55 mmol) y diisopropilamina (1.8 mmol), por ese orden, y se agitó a reflujo en atmósfera de argón. Cuando la reacción terminó (c.c.f) se añadió agua y se extrajo con AcOEt. Las fases orgánicas se juntaron y se lavaron con NaCl (sat.). Se secó con $MgSO_4$ y se evaporó el disolvente a presión reducida. Los productos obtenidos se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos/AcOEt).

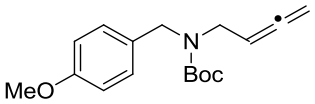
Alenil-carbamato 20a



A partir de 395 mg (1.61 mmol) del alquinil-carbamato **18a** se obtuvieron 238 mg (57%) del compuesto **20a** como un aceite incoloro por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 5:1).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	1.51 (s, 9H, $3CH_3$ Boc), 3.79 (s ancho, 2H, NCH_2), 4.48 (s, 2H, CH_2-C=·=), 4.78 (dt, 2H, *J* = 6.6, 2.6 Hz, =·=CH_2), 5.12 (s ancho, 1H, CH=·=), 7.34 (m, 5H, Ar).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	202.1 (=·=), 158.9 (C=O), 130.8 (C^{4ario}), 128.4 (4CH Ph), 127.1 (CH Ph), 86.9 (CH=·=), 80.0 (C^{4ario} Boc), 76.1 (=·=CH_2), 49.4 (NCH_2), 44.9 (NCH_2), 28.4 ($3CH_3$ Boc).
IR ($CHCl_3$)	1955 (=·=), 1692 (C=O) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{16}H_{21N}O_2$: 259.1572 Experimental: 259.1579

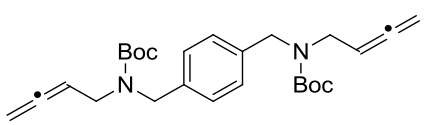
Alenil-carbamato 20b



A partir de 664 mg (2.41 mmol) del alquinil-carbamato **18b** se obtuvieron 624 g (89%) del compuesto **20b** como un aceite amarillento por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 4:1).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	1.49 (s, 9H, $3CH_3$ Boc), 3.76 (s ancho, 2H, NCH_2), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 4.38 (s, 2H, CH_2-C=·=), 4.75 (dt, 2H, *J* = 6.6, 2.8 Hz, =·=CH_2), 5.08 (s ancho, 1H, CH=·=), 6.86 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, Ar), 7.19 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz, Ar).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	206.3 (=·=), 158.8 (O- C^{4ario}), 158.8 (C=O), 130.3 (C^{4ario}), 129.4 (2CH PMP), 113.9 (2CH PMP), 86.9 (CH=·=), 79.8 (C^{4ario} Boc), 76.1 (=·=CH_2), 55.2 (OCH_3), 48.9 (NCH_2), 44.6 (NCH_2), 28.4 ($3CH_3$ Boc).
IR ($CHCl_3$)	1954 (=·=), 1692 (C=O) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{17}H_{23}NO_3$: 289.1678 Experimental: 289.1675

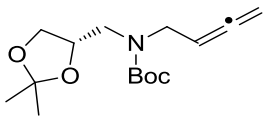
Alenil-carbamato 20c



A partir de 310 mg (0.8 mmol) del alquinil-carbamato **18c** se obtuvieron 192 mg (45%) del compuesto **20c** como un aceite incoloro por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 4:1).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	1.48 (s, 18H, 3CH_3 Boc), 3.76 (s ancho, 4H, NCH_2), 4.43 (s, 4H, CH_2-C=·=), 4.76 (dt, 4H, *J* = 6.6, 2.5 Hz, =·=CH_2), 5.09 (s ancho, 2H, CH=·=), 7.20 (s, 4H, Ar).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	209.0 (=·=), 155.4 (C=O), 137.2 (C^{4ario}), 128.1 (4CH Ph), 86.9 (2CH=·=), 79.9 (2C^{4ario} Boc), 76.2 (2=·=CH_2), 49.3 (2NCH_2), 44.9 (2NCH_2), 28.4 (6CH_3 Boc).
IR ($CHCl_3$)	1955 (=·=), 1692 (C=O) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{26}H_{36}N_2O_2$: 440.2675 Experimental: 440.2677

Alenil-carbamato (+)-20d

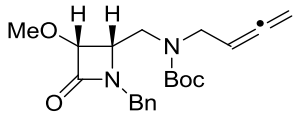


A partir de 329 mg (1.22 mmol) del alquinil-carbamato (+)-**18d** se obtuvieron 239 mg (69%) del compuesto (+)-**20d** como un aceite incoloro por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 4:1).

$[\alpha]_D$ = +14.6 (*c* 1.2,$CHCl_3$).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	1.34 (s, 3H, CH_3), 1.41 (s, 3H, CH_3), 1.45 (s, 9H, 3CH_3 Boc), 3.39 (m, 2H, NCH_2), 3.67 (m, 1H, NCH*H*-aleno), 3.93 (m, 2H, OCH*H* + NC*H*H-aleno), 4.02 (dd, 1H, *J* = 8.3, 6.2 Hz, OC*H*H), 4.25 (s ancho, 1H, OCH), 4.77 (dt, 2H, *J* =6.6, 2.8 Hz, CH=·=C*H*$_2$), 5.12 (q, 1H, *J* = 6.4 Hz, C*H*=·=CH_2).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	208.8 (=·=), 151.8 (C=O), 109.1 (C^{4ario} acetónido), 87.1 (*C*H=·=CH_2), 79.9 (C^{4ario} Boc), 76.3 (CH=·=*C*H_2), 75.3 (OCH), 67.3 (OCH_2), 49.1 (NCH_2), 47.3 (NCH_2-aleno), 28.4 (3CH_3 Boc), 26.8 (CH_3), 25.5 (CH_3).
IR ($CHCl_3$)	1957 (=·=), 1694 (C=O) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{15}H_{25}NO_4$: 283.1784 Experimental: 283.1786

Alenil-carbamato (+)-20e



A partir de 209 mg (0.58 mmol) del alquinil-carbamato (+)-**18e** se obtuvieron 154 mg (71%) del compuesto (+)-**20e** como un aceite incoloro por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 4:1).

$[\alpha]_D$ = +13.9 (*c* 1.1, $CHCl_3$).

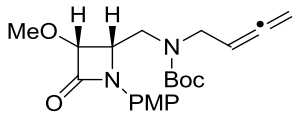
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$): 1.45 (s, 9H, $3CH_3$ Boc), 3.28 (dd, 1H, *J* = 14.3, 5.3 Hz, NC*H*H), 3.57 (s, 3H, OCH_3), 3.57 (m, 1H, NCH*H*), 3.78 (m, 3H, NCH_2-C=·= + H4), 4.12 (m, 1H, C*H*H-Ph), 4.45 (d, 1H, *J* = 4.2 Hz, H3), 4.67 (m, 1H, CH*H*-Ph), 4.75 (m, 2H, =·=CH_2), 5.04 (s ancho, 1H, CH=·=CH_2), 7.31 (m, 5H, Ph).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$): 205.3 (=·=), 169.8 (C=O lactama), 155.9 (C=O Boc), 135.4 (C^{4ario}), 128.8 (2CH Ph), 128.5 (2CH Ph), 128.0 (CH Ph), 91.8 (CH=·=), 84.5 (O-C^{4ario}), 83.5 (C-H3), 76.7 (=·=CH_2), 64.8 (C-H4), 59.1 (OCH_3), 46.2 (NCH_2), 44.6 (NCH_2), 28.4 ($3CH_3$ Boc).

IR ($CHCl_3$): 1956 (=·=), 1755 (C=O), 1693 (C=O) cm^{-1}.

Masa exacta – ES: Calculada M^+ para $C_{21}H_{28}N_2O_4$: 372.2049
Experimental: 372.2041

Alenil-carbamato (+)-20f



A partir de 200 mg (0.53 mmol) del alquinil-carbamato (+)-**18f** se obtuvieron 168 mg (81%) del compuesto (+)-**20f** como un aceite amarillento por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 4:1).

$[\alpha]_D$ = +15.6 (*c* 0.7, $CHCl_3$).

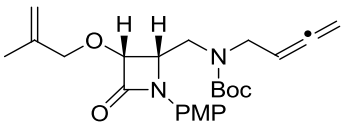
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$): 1.49 (s, 9H, $3CH_3$ Boc), 3.35 (dd, 1H, *J* = 14.4, 7.2 Hz, NC*H*H), 3.63 (s, 3H, OCH_3), 3.74 (m, 1H, NCH*H*), 3.77 (s, 3H, OCH_3), 3.78 (m, 1H, CH*H*-C=·=), 3.82 (d, 1H, *J* = 4.4 Hz, H4), 4.46 (m, 1H, C*H*H-C=·=), 4.56 (d, 1H, *J* = 5.1 Hz, H3), 4.76 (m, 2H, =·=CH_2), 5.03 (s ancho, 1H, CH=·=), 6.85 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, PMP), 7.44 (m, 2H, PMP).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$): 208.5 (=·=), 164.5 (C=O lactama), 155.7 (C=O Boc), 130.4 (C^{4ario}), 118.7 (2CH PMP), 114.3 (2CH PMP), 87.4 (CH=·=), 82.5 (C-H3), 80.5 (O-C^{4ario}), 79.9 (=·=CH_2), 59.1 (OCH_3), 55.9 (C-H4), 55.4 (OCH_3), 47.4 (NCH_2), 45.1 (NCH_2), 28.4 ($3CH_3$ Boc).

IR ($CHCl_3$): 1957 (=·=), 1754 (C=O), 1694 (C=O) cm^{-1}.

Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{21}H_{28}N_2O_5$: 388.1998 Experimental: 388.2081

Alenil-carbamato (+)-20g

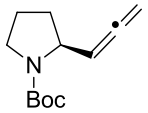


A partir de 359 mg (0.87 mmol) del alquinil-carbamato (+)-**18g** se obtuvieron 237 mg (64%) del compuesto (+)-**20g** como un aceite incoloro por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 4:1).

$[\alpha]_D$ = +105.5 (*c* 0.5, $CHCl_3$).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	1.50 (s, 9H, 3CH_3 Boc), 1.79 (s, 3H, CH_3), 3.42 (dd, 1H, *J* = 14.6, 7.4 Hz, NC*H*H), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 3.84 (m, 2H, NC*H*H-C=·= + NCH*H*), 3.85 (d, 1H, *J* = 4.2 Hz, H4), 4.17 (d, 1H, *J* = 12.5 Hz, OC*H*H), 4.31 (d, 1H, *J* = 12.4 Hz, OCH*H*), 4.50 (m, 1H, NCH*H*-C=·=), 4.72 (d, 1H, *J* = 5.2 Hz, H3), 4.77 (m, 2H, =·=CH_2), 4.97 (s ancho, 1H, =C*H*H), 5.06 (s ancho, 2H, C*H*=·=CH_2 + =CH*H*), 6.88 (d, 2H, *J* = 7.9 Hz, PMP), 7.46 (m, 2H, PMP).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	208.7 (=·=), 164.7 (C=O lactama), 156.4 (C=O Boc + OC^{4ario}), 140.7 (=C^{4ario}), 130.7 (C^{4ario}), 118.7 (2CH PMP), 114.4 (2CH PMP), 114.0 (=CH_2), 94.5 (CH=·=), 81.0 (O-C^{4ario}), 80.2 (C-H3), 76.7 (=·=CH_2), 75.0 (OCH_2), 64.0 (C-H4), 55.5 (OCH_3), 45.1 (NCH_2), 44.1 (NCH_2), 28.4 (3CH_3 Boc), 19.5 (CH_3).
IR ($CHCl_3$)	1955 (=·=), 1755 (C=O), 1694 (C=O) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{24}H_{32}N_2O_5$: 428.2311 Experimental: 428.2328

Alenil-carbamato (–)-20h



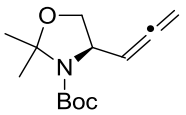
A partir de 150 mg (0.77 mmol) del alquinil-carbamato (–)-**18h** se obtuvieron 127 mg (79%) del compuesto (–)-**20h** como un aceite incoloro por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 4:1).

$[\alpha]_D$ = –64.3 (*c* 0.7, $CHCl_3$).

^{1}H-RMN (300 MHz, 70ºC, $CDCl_2$-$CDCl_2$)	1.43 (s, 9H, 3CH_3 Boc), 1.87 (m, 4H, 2CH_2), 3.32 (m, 2H, NCH_2), 4.31 (s ancho, 1H, NCH), 4.77 (dd, 2H, *J* = 6.7, 2.8 Hz, =·=CH_2), 5.22 (td, 1H, *J* = 6.6, 5.22 Hz, CH=·=).

^{13}C-RMN (75 MHz, 70ºC, $CDCl_2$-$CDCl_2$)	208.7 (=·=), 155.7 (C=O Boc), 94.6 (CH=·=), 80.5 (C^{4ario} Boc), 75.9 (=·=CH_2), 56.8 (NCH), 47.6 (NCH_2), 32.9 (CH_2), 30.2 (3CH_3 Boc), 24.8 (CH_2).
IR ($CHCl_3$)	1957 (=·=), 1696 (C=O) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{12}H_{19}NO_2$: 209.1416 Experimental: 209.1409

Alenil-carbamato (–)-20i

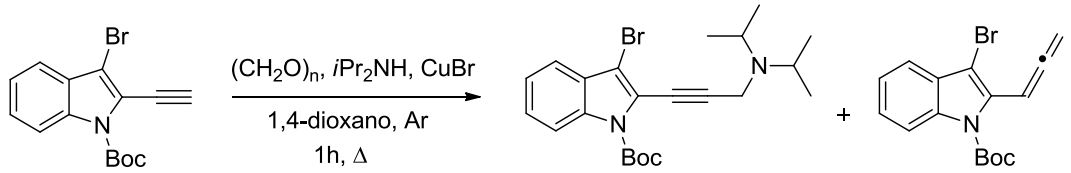


A partir de 313 mg (1.4 mmol) del alquinil-carbamato (–)-**18i** se obtuvieron 207 mg (62%) del compuesto (–)-**20i** como un aceite incoloro por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 8:1).

$[\alpha]_D$ = –34.1 (*c* 1.0, $CHCl_3$).

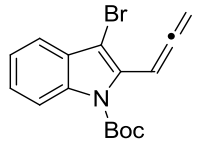
^{1}H-RMN (300 MHz, 70ºC, $CDCl_2$-$CDCl_2$)	1.45 (s, 9H, 3CH_3 Boc), 1.47 (s, 3H, CH_3), 1.55 (s, 3H, CH_3), 3.84 (dd, 1H, *J* = 8.8, 2.1 Hz, OC*H*H), 3.99 (dd, 1H, *J* = 8.7, 5.9 Hz, OCH*H*), 4.38 (s ancho, 1H, NCH), 4.82 (dd, 2H, *J* = 6.6, 2.4 Hz, =·=CH_2), 5.25 (c, 1H, *J* = 6.3 Hz, CH=·=).
^{13}C-RMN (75 MHz, 70ºC, $CDCl_2$-$CDCl_2$)	209.4 (=·=), 153.2 (C=O), 95.4 (N-C^{4ario}-O), 95.4 (CH=·=), 81.3 (OC^{4ario}), 79.2 (=·=CH_2), 69.5 (OCH_2), 57.4 (NCH), 30.1 (3CH_3 Boc), 28.3 (2CH_3).
IR ($CHCl_3$)	1958 (=·=), 1698 (C=O) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{13}H_{21}NO_3$: 239.1521 Experimental: 239.1532

Tras el tratamiento del alquinil-carbamato **18j** en las condiciones estándar para la reacción de Crabbé durante 1h se obtuvo una mezcla 1:1 del alenil-indol **20j** y el alquino intermedio en la reacción de Crabbé. La mezcla se separó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos/AcOEt 8:1) y el alquino volvió a tratarse en las mismas condiciones por una hora adicional con el fin de obtener un rendimiento óptimo.



18j **20j**

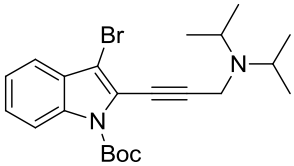
Alenil-carbamato 20j



A partir de 224 mg (0.70 mmol) del alquinil-carbamato **18j** se obtuvieron 183 mg (77%) del compuesto **20j** como un aceite marrón por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 8:1).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	5.18 (d, 2H, *J* = 7.1 Hz, =·=CH_2), 6.74 (t, 1H, *J* = 7.0 Hz, CH=·=), 7.31 (m, 2H, Ar), 7.52 (m, 1H, Ar), 8.07 (m, 1H, Ar).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	210.7 (=·=), 151.4 (C=O), 136.6 (C^{4ario}), 135.3 (C^{4ario}), 128.9 (C^{4ario}), 125.2 (CH indol), 123.4 (CH indol), 119.2 (CH indol), 115.44 (CH indol), 105.1 (C^{4ario}), 85.4 (CH=·=), 84.9 (C^{4ario} Boc), 78.9 (=·=CH_2), 28.2 (3CH_3 Boc).
IR ($CHCl_3$)	1954 (=·=), 1690 (C=O) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{16}H_{16}BrNO_2$: 333.0364 Experimental: 333.0365

Alquinil-indol



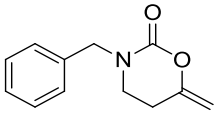
Aceite marrón.

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	1.20 (d, 12H, *J* = 6.5 Hz, 4CH_3), 1.69 (s, 9H, 3CH_3 Boc), 3.37 (sept, 2H, *J* = 6.6 Hz, 2CH *i*Pr), 3.81 (s, 2H, CH_2-N), 7.34 (m, 2H, indol), 7.50 (m, 1H, indol), 8.13 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz, indol).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	148.8 (C=O), 134.8 (C^{4ario}), 128.1 (C^{4ario}), 126.3 (CH indol), 123.5 (CH indol), 120.2 (C^{4ario}), 119.4 (CH indol), 115.5 (CH indol), 107.1 (C^{4ario}-Br), 99.7 (OC^{4ario}), 84.5 (*C*≡C), 74.9 (C≡*C*), 48.5 (2NCH), 35.2 (NCH_2), 28.1 (3CH_3 Boc), 20.8 (2CH_3).

I.3.2.8. REACCIÓN CATALIZADA POR ORO DE LOS ALENIL-CARBAMATOS A TEMPERATURA AMBIENTE

Sobre una disolución del alenil-carbamato **20** correspondiente (1 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadieron PPh_3AuCl (0.025 mmol), AgOTf (0.025 mmol) y ácido *p*-toluensulfónico (0.1 mmol). Cuando la reacción terminó se filtró sobre celita y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos/AcOEt).

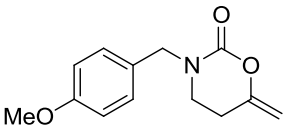
1,3-Oxazinan-2-ona 21a



A partir de 50 mg (0.19 mmol) del alenil-carbamato **20a** se obtuvieron 30 mg (77%) del compuesto **21a** como un aceite incoloro por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 4:1).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	2.55 (t, 2H, *J* = 6.2 Hz, C*H*$_2$-CH=), 3.22 (t, 2H, *J* = 6.2 Hz, NCH$_2$), 4.24 (dt, 1H, *J* = 1.8, 1.0 Hz, NC*H*H-Ph), 4.59 (s, 2H, =CH$_2$), 4.67 (d, 1H, *J* = 1.6 Hz, NCH*H*-Ph), 7.32 (m, 5H, Ph).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	152.7 (C=O), 151.1 (C^{4ario}), 136.1 (C^{4ario}), 128.8 (2CH Ph), 128.0 (2CH Ph), 127.9 (CH Ph), 92.8 (=CH$_2$), 52.7 (NCH$_2$-Ph), 43.1 (NCH$_2$), 26.2 (CH$_2$).
IR ($CHCl_3$)	1694 (C=O) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M$^+$ para $C_{12}H_{13}NO_2$: 203.0946 Experimental: 203.0952

1,3-Oxazinan-2-ona 21b

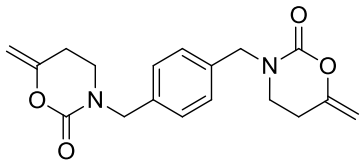


A partir de 50 mg (0.17 mmol) del alenil-carbamato **20b** se obtuvieron 37 mg (94%) del compuesto **21b** como un sólido beis por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 4:1).

PF: 48 – 49 ºC

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	2.53 (t, 2H, *J* = 6.2 Hz, C*H*$_2$-CH=), 3.20 (t, 2H, *J* = 6.2 Hz, NCH$_2$), 3.81 (s, 3H, OCH$_3$), 4.23 (dt, 1H, *J* = 1.5, 1.0 Hz, NC*H*H-Ph), 4.53 (s, 2H, =CH$_2$), 4.66 (d, 1H, *J* = 1.5 Hz, NCH*H*-Ph), 6.88 (d, 2H, J = 8.7 Hz, PMP), 7.24 (d, 2H, J = 8.7 Hz, PMP).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	159.4 (C^{4ario}), 152.7 (C=O), 129.6 (2 CH PMP), 129.5 (C^{4ario}), 128.2 (C^{4ario}), 114.1 (2CH PMP), 92.7 (=CH$_2$), 55.3 (OCH$_3$), 52.1 (NCH$_2$-Ph), 42.8 (NCH$_2$), 26.2 (CH$_2$).
IR ($CHCl_3$)	1752 (C=O) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M$^+$ para $C_{13}H_{15}NO_3$: 233.1052 Experimental: 233.1048

1,3-Oxazinan-2-ona 21c

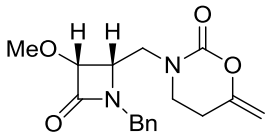


A partir de 75 mg (0.18 mmol) del alenil-carbamato **20c** se obtuvieron 30 mg (50%) del compuesto **21c** como un sólido marrón por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 4:1).

PF: 93 – 94 ºC

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	2.57 (t, 4H, *J* = 6.2 Hz, C*H*$_2$-CH=), 3.24 (td, 4H, *J* = 6.3, 1.8 Hz, NCH$_2$), 4.26 (m, 4H, NC*H*H-Ph), 4.58 (s, 4H, =CH$_2$), 4.68 (s, 2H, NCH*H*-Ph), 7.28 (s, 4H, Ph).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	152.6 (2C=O), 151.1 (2C^{4ario}), 135.8 (2C^{4ario}), 128.4 (4CH Ph), 93.0 (2=CH$_2$), 52.4 (2NCH$_2$-Ph), 43.3 (2NCH$_2$), 26.1 (2CH$_2$).
IR ($CHCl_3$)	1687 (C=O) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M$^+$ para $C_{18}H_{20}N_2O_4$: 328.1423 Experimental: 328.1439

1,3-Oxazinan-2-ona (+)-21e



A partir de 100 mg (0.27 mmol) del alenil-carbamato (+)-**20e** se obtuvieron 60 mg (70%) del compuesto (+)-**21e** como un sólido marrón por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 2:1).

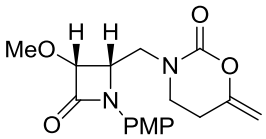
PF: 82 – 83 ºC

$[\alpha]_D$ = +49.8 (*c* 2.6, $CHCl_3$).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	2.43 (m, 2H, CH$_2$), 3.16 (m, 3H, NCH$_2$ + NC*H*H), 3.59 (s, 3H, OCH$_3$), 3.82 (m, 1H, NCH*H*), 3.91 (dt, 1H, *J* = 6.15 5.3 Hz, H4), 4.23 (d, 1H, *J* = 1.5 Hz, =C*H*H), 4.24 (d, 1H, *J* = 14.9, C*H*H-Ph), 4.49 (d, 1H, *J* = 4.9 Hz, H3), 4.59 (d, 1H, *J* = 15.1 Hz, CH*H*-Ph), 4.64 (d, 1H, *J* = 1.3 Hz, =CH*H*), 7.30 (m, 5H, Ph).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	167.3 (C=O lactama), 152.5 (C=O), 150.7 (=C^{4ario}), 135.3 (C^{4ario} Ph), 128.9 (2CH Ph), 128.4 (2CH Ph), 127.8 (CH Ph), 92.9 (=CH$_2$), 83.2 (C-H3), 59.0 (C-H4), 55.2 (OCH$_3$), 48.3 (CH$_2$-Ph), 45.3 (N*C*H$_2$-CH$_2$). 44.5 (NCH$_2$), 26.1 (CH$_2$).
IR ($CHCl_3$)	1752 (C=O lactama), 1691 (C=O oxazinona) cm^{-1}.

Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{17}H_{20}N_2O_4$: 316.1423 Experimental: 316.1421

1,3-Oxazinan-2-ona (+)-21f



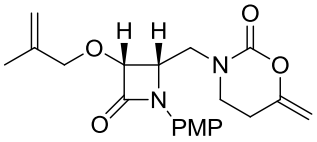
A partir de 45 mg (0.12 mmol) del alenil-carbamato (+)-**20f** se obtuvieron 25 mg (64%) del compuesto (+)-**21f** como un sólido marrón por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 4:1).

PF: 89 – 90ºC

$[\alpha]_D$ = +15.6 (*c* 1.2, $CHCl_3$).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	2.43 (m, 2H, CH_2-CH=), 3.16 (m, 1H, NC*H*H-CH_2), 3.44 (m, 1H, NCH*H*-CH_2), 3.48 (dd, 1H, *J* = 14.2, 6.7 Hz, NC*H*H), 3.66 (s, 3H, OCH_3), 3.78 (s, 3H, OCH_3), 3.91 (dd, 1H, *J* = 14.3, 4.3 Hz, NCH*H*), 4.24 (s, 1H, H4), 4.62 (m, 2H, =CH_2), 4.66 (m, 1H, H3), 6.89 (d, 2H, *J* = 9.1 Hz, PMP), 7.49 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz, PMP).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	164.2 (C=O lactama), 156.6 (C^{4ario}), 152.5 (C=O), 151.2 (C^{4ario}), 130.1 (C^{4ario}), 118.8 (2CH PMP), 114.6 (2CH PMP), 93.1 (=CH_2), 82.4 (C-H3), 59.2 (OCH_3), 55.5 (OMe PMP), 54.9 (C-H4), 48.1 (NCH_2), 46.2 (NCH_2). 26.1 (CH_2).
IR ($CHCl_3$)	1754 (C=O lactama), 1690 (C=O oxazinona) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{17}H_{20}N_2O_5$: 332.1372 Experimental: 332.1381

1,3-Oxazinan-2-ona (+)-21g



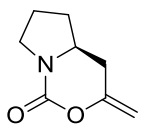
A partir de 60 mg (0.14 mmol) del alenil-carbamato (+)-**20g** se obtuvieron 35 mg (67%) del compuesto (+)-**21g** como un sólido marrón por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 5:1).

PF: 95 – 97 ºC

$[\alpha]_D$ = +39.5 (*c* 1.5, $CHCl_3$).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	1.78 (s, 3H, CH_3), 2.41 (m, 2H, CH_2-CH=), 3.16 (ddd, 1H, *J* = 11.8, 6.8, 5.3 Hz, NC*H*H-CH_2), 3.46 (ddd, 1H, *J* = 12.8, 7.7, 5.3 Hz, NCH*H*-CH_2), 3.55 (dd, 1H, *J* = 14.3, 7.2 Hz, NC*H*H), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 3.91 (dd, 1H, *J* = 14.2, 4.8 Hz, NCH*H*), 4.24 (d, 1H, *J* = 1.4 Hz, =C*H*H oxazinona), 4.25 (m, 2H, OCH_2), 4.67 (d, 1H, *J* = 1.3 Hz, =CH*H* oxazinona), 4.68 (m, 1H, H4), 4.76 (d, 1H, *J* = 5.2 Hz, H3), 4.98 (s, 1H, =C*H*H), 5.04 (s, 1H, =CH*H*), 6.89 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz, PMP), 7.50 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz, PMP).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	164.4 (C=O lactama), 156.6 (O-C^{4ario} PMP), 152.4 (C=O), 151.2 (=C^{4ario} oxazinona), 140.7 (=C^{4ario}), 130.2 (C^{4ario} PMP), 118.8 (2CH PMP), 114.6 (2CH PMP), 113.4 (=CH_2), 93.2 (=CH_2 oxazinona), 80.1 (C-H3), 75.0 (OCH_2), 55.5 (OMe PMP), 54.9 (C-H4), 48.4 (NCH_2), 46.3 (NCH_2). 26.1 (CH_2), 19.5 (CH_3).
IR ($CHCl_3$)	1752 (C=O lactama), 1688 (C=O oxazinona) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{20}H_{24}N_2O_5$: 372.1685 Experimental: 372.1670

1,3-Oxazinan-2-ona (–)-21h



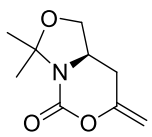
A partir de 50 mg (0.24 mmol) del alenil-carbamato (–)-**20h** se obtuvieron 30 mg (82%) del compuesto (–)-**21h** como un sólido beis por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 3:1).

PF: 134 – 135ºC

$[\alpha]_D$ = –22.9 (*c* 1.4, $CHCl_3$).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	1.52 (m, 1H, C*H*H), 1.84 (m, 1H, CH*H*), 2.02 (m, 1H, C*H*H), 2.19 (m, 2H, CH*H* + =C-C*H*H), 2.78 (dd, 1H, *J* = 13.9, 3.6 Hz, =C-CH*H*), 3.49 (1H, NCH), 3.55 (dd, 2H, *J* = 9.7, 5.1 Hz, NCH_2), 4.24 (t, 1H, *J* = 1.7 Hz, =C*H*H), 4.66 (t, 1H, *J* = 1.7 Hz, =CH*H*).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	152.5 (C=O), 150.0 (=C^{4ario}), 92.8 (=CH_2), 55.2 (NCH), 46.4(NCH_2), 33.2 (=C-*C*H_2), 32.8 (NCH-*C*H_2), 22.9 (NCH_2-*C*H_2).
IR ($CHCl_3$)	1705 (C=O) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_8H_{11}NO_2$: 153.0790 Experimental: 153.0788

1,3-Oxazinan-2-ona (–)-21i

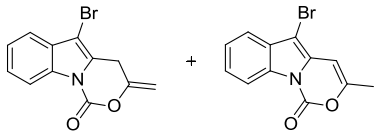


A partir de 90 mg (0.38 mmol) del alenil-carbamato (–)-**20i** se obtuvieron 36 mg (52%) del compuesto (–)-**21i** como un aceite incoloro por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 4:1).

$[\alpha]_D$ = –16.4 (*c* 0.6, $CHCl_3$).

^{1}H-RMN (700 MHz, $CDCl_3$)	1.61 (s, 3H, CH_3), 1.65 (s, 3H, CH_3), 2.23 (ddt, 1H, *J* = 13.8, 11.9, 1.9 Hz, NCH-C*H*H), 2.75 (dd, 1H, *J* = 13.8, 3.4 Hz, NCH-CH*H*), 3.57 (dd, 1H, *J* = 9.5, 8.8 Hz, OC*H*H), 3.77 (m, 1H, NCH), 4.24 (dd, 1H, *J* = 8.7, 5.7 Hz, OCH*H*), 4.28 (t, 1H, *J* = 1.8 Hz, =C*H*H), 4.72 (t, 1H, *J* = 1.4 Hz, =CH*H*).
^{13}C-RMN (700 MHz, $CDCl_3$)	151.7 (C=O), 146.7 (=C^{4ario}), 95.2 (C^{4ario}), 93.5 (=CH_2), 69.3 (OCH_2), 53.6 (NCH), 30.1 (CH_2), 25.7 (CH_3), 23.7 (CH_3).
IR ($CHCl_3$)	1723 (C=O), 1216 (C-O) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_9H_{13}NO_3$: 183.0895 Experimental: 183.0902

1,3-Oxazinan-2-ona 21j + 1,3-Oxazin-2-ona 22j



21j **22j**

A partir de 70 mg (0.21 mmol) del alenil-carbamato **20j** se obtuvieron 34 mg (58%) de una mezcla (30:70) inseparable de los compuestos **21j** y **22j** como un sólido amarillo por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 6:1).

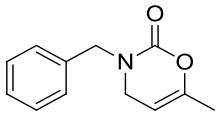
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	2.30 (d, 3H, *J* = 1.0 Hz, Me M), 3.86 (t, 2H, *J* = 1.2 Hz, CH_2 m), 4.73 (dt, 1H, *J* = 2.5, 1.4 Hz, =C*H*H m), 5.05 (dt, 1H, *J* = 2.2, 1.0 Hz, =CH*H* m), 6.35 (c, 1H, *J* = 1.1 Hz, =CH M), 7.48 (m, 6H, 3 CH indol M + 3 CH indol m), 8.27 (m, 1H, CH indol m), 8.40 (m, 1H, CH indol M)
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	152.3 (=C^{4ario} M), 152.2 (=C^{4ario} m), 143.2 (C=O m), 143.2 (C=O M), 132.5 (C^{4ario} m), 132.1 (C^{4ario} M), 131.0 (C^{4ario} m), 130.3 (C^{4ario} M), 130.2 (C^{4ario} m), 129.7 (C^{4ario} M), 125.8 (CH indol m), 125.2 (CH indol M), 125.2 (CH indol M), 124.8 (CH indol m), 119.0 (CH indol m), 118.8 (CH indol M), 115.5 (CH indol M), 115.2 (CH indol m), 98.6 (=CH_2 m), 95.7 (=CH M), 93.2 (C^{4ario} m), 90.2 (C^{4ario} M), 25.8 (CH_2 m), 19.0 (CH_3 M)
IR ($CHCl_3$)	1773 (C=O), 751 (C-Br) cm^{-1}.

Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{12}H_8BrNO_2$: 276.9738 Experimental: 276.9737

I.3.2.9. REACCIÓN CATALIZADA POR ORO DE LOS ALENIL-CARBAMATOS A 130ºC

Sobre una disolución del alenil-carbamato **20** correspondiente (1 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadieron PPh_3AuCl (0.025 mmol), AgOTf (0.025 mmol) y ácido *p*-toluensulfónico (0.1 mmol). La reacción se calentó a 130ºC en un tubo cerrado. Cuando la reacción terminó (c.c.f), se filtró sobre celita y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos/AcOEt).

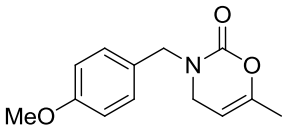
1,3-Oxazin-2-ona 22a



A partir de 50 mg (0.19 mmol) del alenil-carbamato **20a** se obtuvieron 27 mg (70%) del compuesto **22a** como un aceite incoloro por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 4:1).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	1.86 (td, 3H, *J* = 1.9, 1.2 Hz, CH_3), 3.68 (dq, 2H, *J* = 3.2, 1.9 Hz, NCH_2), 4.58 (s, 2H, Ph-CH_2-N), 4.76 (m, 1H, =CH), 7.33 (m. 2H, Ph).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	150.9 (C=O), 148.1 (C^{4ario}), 135.6 (C^{4ario}), 128.7 (2CH Ph), 128.2 (2CH Ph), 127.9 (CH Ph), 94.4 (=CH), 52.1 (CH_2), 44.6 (CH_2). 18.3 (CH_3).
IR ($CHCl_3$)	1685 (C=O) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{12}H_{13}NO_2$: 203.0946 Experimental: 203.0952

1,3-Oxazin-2-ona 22b



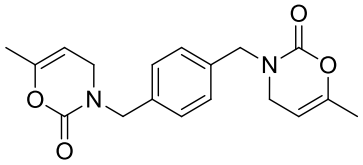
A partir de 50 mg (0.17 mmol) del alenil-carbamato **20b** se obtuvieron 28 mg (70%) del compuesto **22b** como un sólido beis por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 4:1).

PF: 105 – 106 ºC

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	1.85 (td, 3H, *J* = 1.7, 1.3 Hz, CH_3), 3.66 (dq, 2H, *J* = 3.8, 1.9 Hz, NCH_2), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 4.52 (s, 2H, Ph-CH_2-N), 4.75 (m, 1H, =CH), 6.88 (d. 2H, *J* = 8.7 Hz, PMP), 7.26 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, PMP).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	159.4 (C^{4ario}), 150.9 (C=O), 148.0 (C^{4ario}), 129.7 (2CH PMP), 127.7 (C^{4ario}), 114.1 (2CH PMP), 94.4 (=CH), 55.3 (OCH_3), 51.5 (CH_2), 44.4 (CH_2). 18.3 (CH_3).
IR ($CHCl_3$)	1681 (C=O) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{13}H_{15}NO_3$: 233.1052 Experimental: 233.1052

1,3-Oxazin-2-ona 22c

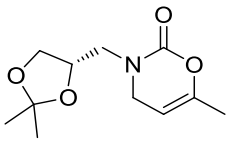


A partir de 75 mg (0.18 mmol) del alenil-carbamato **20c** se obtuvieron 31 mg (54%) del compuesto **22c** como un sólido marrón por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 4:1).

PF: 143 – 144 ºC

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	1.86 (td, 6H, *J* = 1.8, 1.2 Hz, CH_3), 3.69 (dq, 4H, *J* = 3.3, 2.0 Hz, NCH_2), 4.56 (s, 4H, Ph-CH_2-N), 4.77 (m, 2H, =CH), 7.31 (s. 4H, Ph).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	150.9 (2C=O), 148.1 ($2C^{4ario}$), 135.4 ($2C^{4ario}$), 128.5 (4CH Ph), 94.4 (2=CH), 51.8 (CH_2), 44.7 (CH_2). 18.4 (CH_3).
IR ($CHCl_3$)	1685 (C=O) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{18}H_{20}N_2O_4$: 328.1423 Experimental: 328.1425

1,3-Oxazin-2-ona (+)-22d



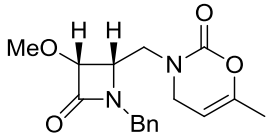
A partir de 45 mg (0.16 mmol) del alenil-carbamato (+)-**20d** se obtuvieron 25 mg (70%) del compuesto (+)-**22d** como un aceite incoloro por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 5:1).

$[\alpha]_D$ = +23.4 (*c* 0.8, $CHCl_3$).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	1.35 (s, 3H, CH_3), 1.43 (s, 3H, CH_3), 1.85 (m, 3H, CH_3), 3.17 (dd, 1H, *J* = 14.3, 7.2 Hz, NC*H*H), 3.67 (dd, 1H, *J* = 8.5, 6.6 Hz, NCH*H*), 3.78 (dd, 1H, *J* = 14.3, 3.3 Hz, OC*H*H), 3.93 (dh, 1H, *J* = 14.8 1.9 Hz, OCH*H*), 4.10 (m, 2H, NCH_2), (cd, 1H, *J* = 6.7, 3.2 Hz, OCH), 4.80 (m, 1H, =CH).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	150.9 (C^{4ario}), 148.0 (C=O), 109.5 (C^{4ario} acetónido), 94.9 (=CH), 74.7 (OCH), 67.1 (OCH_2), 51.6 (NCH_2), 47.4 (NCH_2). 26.8 (CH_3 acetónido), 25.4 (CH_3 acetónido), 18.3 (CH_3).
IR ($CHCl_3$)	1689 (C=O) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{11}H_{17}NO_4$: 227.1158 Experimental: 227.1162

1,3-Oxazin-2-ona (+)-22e

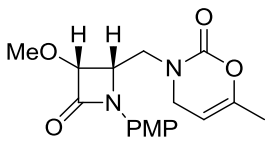


A partir de 45 mg (0.12 mmol) del alenil-carbamato (+)-**20e** se obtuvieron 26 mg (68%) del compuesto (+)-**22e** como un aceite marrón por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 4:1).

$[\alpha]_D$ = +20.3 (*c* 0.7,$CHCl_3$).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	1.85 (m, 3H, CH_3), 3.20 (dd, 1H, *J* = 14.3, 6.3 Hz, NCH*H*), 3.59 (s, 3H, OCH_3), 3.63 (m, 1H, NC*H*H), 3.74 (m, 2H, NCH_2), 3.97 (c, 1H, *J* = 6.1 Hz, H4), 4.23 (d, 1H, *J* = 14.9 Hz, C*H*H-Ph), 4.48 (d, 1H, *J* = 4.9 Hz, H3), 4.61 (d, 1H, *J* = 14.9 Hz, CH*H*-Ph), 4.72 (m, 1H, =CH), 7.37 (m. 5H, Ph).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	167.4 (C=O lactama), 150.8 (C=O), 148.1 (C^{4ario}), 135.5 (C^{4ario}), 128.9 (2CH Ph), 128.5 (2CH Ph), 127.9 (CH Ph), 94.8 (=CH), 83.4 (C-H3), 59.0 (OCH_3), 55.1 (C-H4), 47.6 (NCH_2), 46.8 (NCH_2), 44.8 (CH_2-Ph), 18.3 (CH_3).
IR ($CHCl_3$)	1752 (C=O lactama), 1690 (C=O oxazinona) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{17}H_{20}N_2O_4$: 316.1423 Experimental: 316.1436

1,3-Oxazin-2-ona (+)-22f

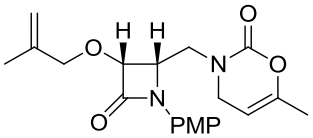


A partir de 45 mg (0.12 mmol) del alenil-carbamato (+)-**20f** se obtuvieron 22 mg (57%) del compuesto (+)-**22f** como un aceite marrón por cromatografía columna (hexanos/AcOEt 4:1).

$[\alpha]_D$ = +5.6 (*c* 0.5, $CHCl_3$).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	1.85 (d, 3H, *J* = 1.1 Hz, CH_3), 3.38 (dd, 1H, *J* = 14.1, 7.0 Hz, NCH*H*), 3.67 (m, 1H, NC*H*H), 3.67 (s, 3H, OCH_3), 3.79 (s, 3H, Ph-OCH_3), 3.96 (dd, 2H, *J* = 14.2, 3.7 Hz, NCH_2), 4.62 (s, 1H, H3), 4.64 (m, 1H, H4), 4.72 (m, 1H, =CH), 6.90 (d. 2H, *J* = 9.0 Hz, PMP), 7.54 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz, PMP).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	164.1 (C=O lactama), 156.6 (C^{4ario}), 156.6 (C=O), 148.0 (C^{4ario}), 130.2 (C^{4ario}), 118.8 (2CH PMP), 114.6 (2CH PMP), 94.9 (=CH), 82.4 (C-H3), 59.2 (OCH_3), 55.5 (OCH_3 PMP), 54.9 (C-H4), 47.3 (CH_2), 46.8 (CH_2). 18.3 (CH_3).
IR ($CHCl_3$)	1752 (C=O lactama), 1692 (C=O oxazinona) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{17}H_{20}N_2O_5$: 332.1372 Experimental: 332.1379

1,3-Oxazin-2-ona (+)-22g

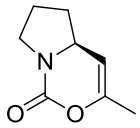


A partir de 34 mg (0.08 mmol) del alenil-carbamato (+)-**20g** se obtuvieron 20 mg (66%) del compuesto (+)-**22g** como un aceite marrón por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 4:1).

$[\alpha]_D$ = +41.2 (*c* 0.8, $CHCl_3$).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	1.78 (s, 3H, =C-CH_3), 1.85 (d, 3H, *J* = 1.1 Hz, CH_3), 3.44 (dd, 1H, *J* = 14.2, 7.6 Hz, β-lact-NCH*H*), 3.68 (dm, 1H, *J* = 14.8 Hz, NC*H*H-CH=), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 3.97 (dd, 2H, *J* = 14.1, 4.2 Hz, β-lact-NC*H*H), 4.00 (dm, 1H, *J* = 13.3 Hz, NCH*H*-CH=), 4.26 (m, 2H, OCH_2), 4.66 (m, 1H, H4), 4.71 (m, 1H, =CH), 4.75 (d, 1H, *J* = 5.2 Hz, H3), 4.97 (s, 1H, =C*H*H), 5.04 (s, 1H, =CHH), 6.90 (d. 2H, *J* = 9.0 Hz, PMP), 7.54 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz, PMP).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	164.4 (C=O lactama), 156.5 (O-C^{4ario}), 151.2 (C=O), 148.0 (=C^{4ario}), 140.8 (=C^{4ario}), 130.2 (C^{4ario}), 118.7 (2CH PMP), 114.5 (2CH PMP), 113.3 (=CH_2), 94.9 (=CH), 80.0 (C-H3), 74.9 (OCH_2), 55.5 (OMe PMP), 54.9 (C-H4), 47.3 (β-lac-CH_2), 46.9 (NCH_2). 19.5 (CH_3), 18.3 (CH_3).
IR ($CHCl_3$)	1755 (C=O lactama), 1686 (C=O oxazinona) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{20}H_{24}N_2O_5$: 372.1685 Experimental: 372.1704

1,3-Oxazin-2-ona (–)-22h



A partir de 50 mg (0.24 mmol) del alenil-carbamato (–)-**20h** se obtuvieron 25 mg (67%) del compuesto (–)-**22h** como un aceite amarillento por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 4:1).

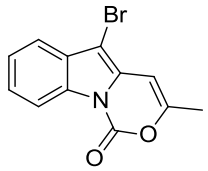
[α]D = –35.3 (*c* 0.8, $CHCl_3$).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	1.55 (cd, 1H, *J* = 11.4, 7.7 Hz, NCH_2-C*H*H), 1.86 (m, 1H, NCH-C*H*H), 1.87 (dd, 3H, *J* = 1.9, 1.2 Hz, CH_3), 2.02 (m, 2H, NCH_2-CH*H* + NCH-CH*H*), 3.45 (ddd, 1H, J = 11.5, 9.8, 2.9 Hz, NC*H*H), 3.71 (dt, 1H, *J* = 11.5, 8.7 Hz, NCH*H*), 4.02 (m, 1H, NCH), 4.93 (t, 1H, *J* = 1.3 Hz, =CH).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	150.2 (C=O), 148.2 (=C^{4ario}), 98.64 (=CH), 56.0 (NCH), 45.6 (NCH_2), 33.3 (NCH_2-*C*H_2), 21.9 (NCH-*C*H_2), 18.3 (CH_3).
IR ($CHCl_3$)	1687 (C=O) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_8H_{11}NO_2$: 153.0790 Experimental: 153.0786

I.3.2.10. REACCIÓN CATALIZADA POR ORO DEL ALENIL-CARBAMATO 20j A 80ºC

Sobre una disolución del alenil-carbamato **20j** (1 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadieron PPh_3AuCl (0.025 mmol), AgOTf (0.025 mmol) y ácido *p*-toluensulfónico (0.1 mmol). La reacción se calentó a 80ºC en un tubo cerrado. Cuando la reacción terminó (c.c.f.), se filtró sobre celita y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos/AcOEt).

1,3-Oxazin-2-ona 22j



A partir de 50 mg (0.15 mmol) del alenil-carbamato **20j** se obtuvieron 28 mg (66%) del compuesto **22j** como un sólido amarillo por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 5:1).

PF: 140 – 142 ºC

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	2.30 (d, 3H, *J* = 1.0 Hz, CH_3), 6.35 (c, 1H, *J* = 1.1 Hz, =CH), 7.45 (m, 2H, CH indol), 7.57 (m, 1H, CH indol), 8.40 (m, 1H, CH indol)

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	152.3 (=C^{4ario}), 143.2 (C=O), 132.1 (C^{4ario}), 130.3 (C^{4ario}), 129.7 (C^{4ario}), 125.2 (CH indol), 125.2 (CH indol), 118.8 (CH indol), 115.5 (CH indol), 95.7 (=CH), 90.2 (C^{4ario}), 19.0 (CH_3)
IR ($CHCl_3$)	1773 (C=O), 751 (C-Br) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{12}H_8BrNO_2$: 276.9738 Experimental: 376.9776

I.3.3. REACCIONES DE CICLOISOMERIZACIÓN/ACOPLAMIENTO CRUZADO DE α-ALENOLES CON ACETATOS BAYLIS-HILLMAN

I.3.3.1. SÍNTESIS DE PRECURSORES DE ALENILACIÓN

I.3.3.1.1. Síntesis de la azetidin-2,3-diona (+)-30 por reacción de Swern

Sobre una disolución de cloruro de oxalilo (0.32 mmol) en diclorometano anhidro (0.47 ml), en atmósfera de argón a –78ºC, se añadió el dimetilsulfóxido (0.66 mmol) disuelto también en diclorometano anhidro (0.28 ml). Después de 30 minutos se añadió una disolución de la 3-hidroxi-β-lactama (0.27 mmol) en diclorometano anhidro (0.30 ml). Tras 1 hora de reacción se adicionó trietilamina (0.21 ml) y se permitió a la mezcla alcanzar la temperatura ambiente. La disolución obtenida se lavó con agua (2 x 1 ml), la fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos/AcOEt).

La 3-oxo-β-lactama **(+)-30** se encuentra descrita en la literatura.[348]

1.3.3.1.2. Síntesis del bromuro propargílico 31

Sobre una disolución del alcohol propargílico (1 mmol) y tetrabromuro de carbono (1.2 mmol) en diclorometano (3.5 ml) a 0ºC se añadió trifenilfosfina (1.2 mmol). Acabada la adición, se mantuvo con agitación a temperatura ambiente hasta desaparición del material de partida. Al finalizar la reacción se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice.

El 3-bromo-1-fenil-propino se encuentra descrito en la literatura.[349]

---

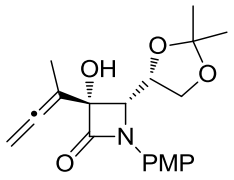
348 Véase referencia 166.

349 Véase referencia 165.

I.3.3.2. SÍNTESIS DE α-ALENOLES-β-LACTÁMICOS 32

Sobre una disolución de la azetidin-2,3-diona (+)-**30** (1 mmol) en THF/NH_4Cl (sat.) (1:5, 5 ml) se adicionó indio (6 mmol) y finalmente el bromo-alquino indicado en cada caso (3 mmol) a 0ºC. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que la reacción se completó. Una vez terminada la reacción, se extrajo con AcOEt (3 x 5 ml) y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos/AcOEt).

Alenil-2-azetidinona (+)-32a

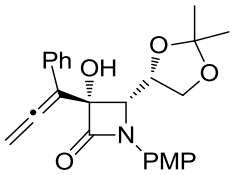


A partir de 50 mg (0.17 mmol) de (+)-**30** se obtuvieron 44 mg (74%) del compuesto (+)-**32a** como un aceite poco coloreado por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt, 3:1).

$[\alpha]_D$ = +75.4 (*c* 0.7, $CHCl_3$).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	1.36 (s, 3H, CH_3), 1.51 (s, 3H, CH_3), 1.85 (t, 3H, *J* = 3.0 Hz, CH_3), 3.79 (s, 3H, O CH_3), 3.80 (dd, 1H, *J* = 8.8, 6.4 Hz, OCH*H*), 4.14 (s ancho, 1H, OH), 4.24 (d, 1H, *J* = 7.7 Hz, H4), 4.32 (dd, 1H, *J* = 8.8, 6.8 Hz, OC*H*H), 4.49 (q, 1H, *J* = 7.0 Hz, OCH), 4.98 (dd, 2H, *J* = 6.4, 3.0 Hz, C=C=C*HH*), 6.86 (dd, 2H, *J* = 7.0, 2.5 Hz, Ar), 7.63 (dd, 2H, *J* = 7.0, 2.5 Hz, Ar).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	205.2 (C=*C*=CH_2), 166.6 (NC=O), 156.7 (OC^{4ario}), 130.7 (C^{4ario}), 120.0 (2CH PMP), 114.0 (2CH PMP), 109.7 (C^{4ario}), 98.6 (C^{4ario}), 83.5 (C^{4ario}), 79.4 (C=C=*C*H_2), 76.8 (CH), 66.8 (OCH_2), 66.5 (C-H4), 55.4 (OCH_3), 26.6 (CH_3), 25.0 (CH_3), 13.9 (CH_3).
IR ($CHCl_3$)	3340 (OH), 2991, 1940 (=·=), 1742 (NC=O) cm^{-1}.
EM-IE (m/z)	346 (M^+ + 1, 100), 345 (M^+, 20).

Alenil-2-azetidinona (+)-32b



A partir de 50 mg (0.17 mmol) de (+)-**30** se obtuvieron 53 mg (76%) del compuesto (+)-**32b** como un aceite poco coloreado por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt, 3:1).

$[\alpha]_D$ = +48.2 (*c* 0.9, $CHCl_3$).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	1.36 (s, 3H, CH_3), 1.46 (s, 3H, CH_3), 3.77 (dd, 1H, *J* = 8.8, 6.8 Hz, OCH*H*), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 4.00 (s ancho, 1H, OH), 4.28 (dd, 1H, *J* = 8.8, 6.8 Hz, OC*H*H), 4.37 (d, 1H, *J* = 6.8 Hz, H4), 4.55 (q, 1H, *J* = 6.8 Hz, OCH), 5.29 (s, 2H, C=C=C*HH*), 6.84 (dd, 2H, *J* = 7.0, 2.5 Hz, Ar), 7.57 (dd, 2H, *J* = 7.0, 2.5 Hz, Ar), 7.28 (m, 1H, Ar), 7.35 (m, 2H, Ar), 7.64 (m, 2H, Ar).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	207.6 (C=*C*=CH_2), 166.1 (NC=O), 156.7 (OC^{4ario}), 132.5 (C^{4ario}), 130.7 (C^{4ario}), 128.6 (2CH Ph), 128.4 (2CH Ph), 127.8 (CH Ph), 120.1 (2CH PMP), 113.9 (2CH PMP), 109.8 (C^{4ario}), 105.9 (C^{4ario}), 84.2 (C^{4ario}), 80.9 (C=C=*C*H_2), 76.5 (OCH), 66.7 (OCH_2), 66.3 (C-H4), 55.4 (OCH_3), 26.4 (CH_3), 25.2 (CH_3).
IR ($CHCl_3$)	3332 (OH), 2988, 1938 (=·=), 1746 (NC=O) cm^{-1}.

I.3.3.3. SÍNTESIS DE LOS ADUCTOS BAYLIS–HILLMAN

I.3.3.3.1 Síntesis de los alcoholes Baylis–Hillman 33

Sobre una disolución de 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano (DABCO) (0.6 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se añadieron secuencialmente el aldehído (1 mmol) y el alqueno (2 mmol) correspondientes. La reacción se agitó a temperatura ambiente y en atmósfera de argón hasta desaparición del material de partida (c.c.f.). Se eliminó el disolvente a presión reducida y el producto final se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (mezclas de hexanos/AcOEt).

I.3.3.3.2 Síntesis de los acetatos Baylis–Hillman 34

Sobre una disolución del correspondiente alcohol Baylis–Hillman **33** (1 mmol) en diclorometano anhidro (15 ml) se añadieron secuencialmente trietilamina (2.4 mmol) y anhídrido acético (1.2 mmol). Por último, se añadió una punta de espátula de dimetilaminopiridina (DMAP). La reacción se agitó en atmósfera de argón hasta desaparición del material de partida (c.c.f.). La mezcla de reacción se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida. El producto de reacción se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (mezclas de hexanos/AcOEt).

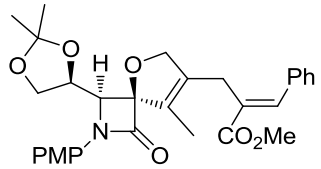
Los aductos Baylis–Hillman se encuentran descritos en la literatura.[350]

[350] Véase referencia 295.

I.3.3.4. HETEROCICLACIÓN/ACOPLAMIENTO CRUZADO ENTRE α-ALENOLES Y ACETATOS BAYLIS–HILLMAN

Sobre una disolución del correspondiente α-alenol **32** (0.10 mmol) y el acetato Baylis–Hillman **34** apropiado (0.20 mmol) en dimetilsulfóxido (0.4 ml) se añadieron secuencialmente acetato de paladio(II) (0.005 mmol), K_2CO_3 (0.10 mmol), y tris(2,6-dimetoxifenil)fosfina (TDMPP) (0.01 mmol). La reacción se agitó en atmósfera de argón hasta desaparición del material de partida (c.c.f.). Se añadió agua y después se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida. El producto de reacción se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos/AcOEt).

[(2,5-Dihidrofuran-3-il)metil]acrilato (+)-38a

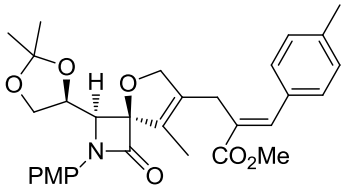


A partir de 50 mg (0.14 mmol) del α-alenol (+)-**32a** se obtuvieron 51 mg (71%) del compuesto (+)-**38a** como un aceite incoloro por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 4:1).

$[\alpha]_D$ = +9.0 (*c* 0.3, $CHCl_3$).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	1.31 (s, 3H, CH_3), 1.52 (s, 3H, CH_3), 1.86 (t, 3H, *J* = 3.1 Hz, CH_3), 3.75 (m, 3H, OC*H*H + C*HH*), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 4.06 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, H4), 4.14 (dd, 1H, *J* = 9.0, 6.8 Hz, OCH), 4.32 (dd, 1H *J* = 15.4, 6.6 Hz, OCH*H*), 4.66 (d, 2H, *J* = 10.0 Hz, OC*H*H), 4.80 (d, 1H, *J* = 10.0 Hz, OCH*H*), 6.90 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz, PMP), 7.40 (m, 5H, Ph), 7.72 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz, PMP), 7.93 (s, 1H, =CH)
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	166.1 (C=O), 163.4 (C=O), 156.5 (OC^{4rio}), 144.9 (=CH), 134.4 (C^{4rio}), 131.2 (C^{4rio}), 129.6 (2CH Ph), 128.6 (2CH Ph), 128.4 (CH Ph), 127.9 (C^{4rio}), 126.6 (C^{4rio}), 119.8 (2CH PMP), 114.0 (2CH PMP), 109.5 (C^{4rio}), 94.4 (C^{4rio}), 89.0 (C^{4rio}), 77.3 (OCH_2), 67.8 (OCH), 67.1 (C-H4), 61.3 (OCH_2), 55.5 (OCH_3), 52.1 (OCH_3), 31.6 (CH_2), 26.7 (CH_3), 25.1 (CH_3), 14.5 (CH_3).
IR ($CHCl_3$)	1742 (C=O lactama), 1720 (C=O éster), 1040 cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{30}H_{33}NO_7$: 519.2257 Experimental: 519.2252

[(2,5-Dihidrofuran-3-il)metil]acrilato (+)-38b



A partir de 73 mg (0.21 mmol) del α-alenol (+)-**32a** se obtuvieron 49 mg (44%) del compuesto (+)-**38b** como un aceite incoloro por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 5:1).

$[\alpha]_D$ = +16.2 (*c* 0.5, $CHCl_3$).

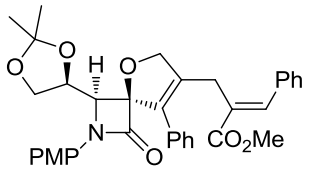
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) 1.26 (s, 3H, CH_3), 1.33 (s, 3H, CH_3), 1.53 (s, 3H, CH_3), 2.38 (s, 3H, Me-Ph), 3.39 (dd, 1H, *J* = 8.5, 6.3 Hz, OCH), 3.45 (s ancho, 1H, C*H*H), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 3.83 (s, 3H, OCH_3), 3.86 (m, 1H, CH*H*), 4.02 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, H4), 4.18 (dd, 1H, *J* = 8.8, 7.1 Hz, OC*H*H), 4.44 (m, 2H, OC*H*H + OCH*H*), 4.67 (m, 1H, OCH*H*), 6.88 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz, PMP), 7.25 (m, 4H, *p*-tolilo), 7.72 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz, PMP), 7.80 (s, 1H =CH).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$) 168.2 (C=O), 165.1 (C=O), 156.6 (OC^{4rio}), 141.7 (C^{4rio}), 139.2 (C^{4rio}), 134.5 (=CH), 132.1 (C^{4rio}), 131.0 (C^{4rio}), 129.4 (2CH *p*-tolilo), 129.1 (2CH *p*-tolilo), 127.9 (C^{4rio}), 125.5 (C^{4rio}), 119.7 (2CH PMP), 114.0 (2CH PMP), 109.8 (C^{4rio}), 101.3 (C^{4rio}), 78.3 (OCH_2), 66.5 (OCH), 60.2 (C-H4), 58.0 (OCH_2), 55.5 (OCH_3), 52.3 (OCH_3), 29.7 (CH_2), 26.7 (CH_3), 24.6 (CH_3), 21.3 (CH_3), 9.5 (CH_3).

IR ($CHCl_3$) 1740 (C=O lactama), 1722 (C=O éster), 1044 cm^{-1}.

EM-IE (m/z) 534 (M^+ + 1, 100), 533 (M^+, 5)

[(2,5-Dihidrofuran-3-il)metil]acrilato (+)-38c



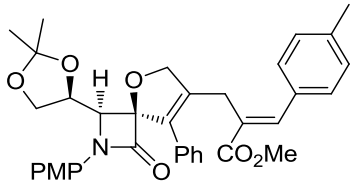
A partir de 90 mg (0.22 mmol) del α-alenol (+)-**32b** se obtuvieron 64 mg (51%) del compuesto (+)-**38c** como un aceite incoloro por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 3:1).

$[\alpha]_D$ = +85.3 (*c* 0.6, $CHCl_3$).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) 1.26 (s, 3H, CH_3), 1.34 (s, 3H, CH_3), 3.47 (dd, 1H, *J* = 8.5, 7.7 Hz, OCH), 3.70 (d, 1H, *J* = 6.8 Hz, C*H*H), 3.78 (s, 3H, OCH_3), 3.79 (m, 1H, CH*H*), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 4.06 (m, 1H, OC*H*H), 4.07 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, H4), 4.34 (dd, 1H, *J* = 14.6, 7.5 Hz, OCH*H*), 4.87 (d, 1H, *J* = 10.0 Hz, OC*H*H), 4.99 (d, 1H, *J* = 10.2 Hz, OCH*H*), 6.88 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz, PMP), 7.34 (m, 6H, Ph), 7.46 (m, 4H, Ph), 7.66 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz, PMP), 7.95 (s, 1H, =CH).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	167.8 (C=O), 163.0 (C=O), 156.4 (OC^{4rio}), 145.1 (=CH), 134.3 (C^{4rio}), 133.9 (C^{4rio}), 131.1 (C^{4rio}), 129.7 (2CH Ph), 129.4 (CH Ph), 128.6 (2CH Ph), 128.5 (2CH Ph), 128.3 (2CH Ph), 128.1(C^{4rio}), 127.8 (CH Ph), 127.5 (C^{4rio}), 119.9 (2CH PMP), 113.9 (2CH PMP), 109.3 (C^{4rio}), 101.3 (C^{4rio}), 88.9 (C^{4rio}), 78.9 (OCH_2), 67.9 (OCH), 66.9 (C-H4), 61.6 (OCH_2), 55.5 (OCH_3), 52.1 (OCH_3), 30.9 (CH_2), 25.6 (CH_3), 25.3 (CH_3).
IR ($CHCl_3$)	1738 (C=O lactama), 1718 (C=O éster), 1038 cm^{-1}.
EM-IE (m/z)	582 (M^+ + 1, 100), 581 (M^+, 11).

[(2,5-Dihidrofuran-3-il)metil]acrilato (+)-38d

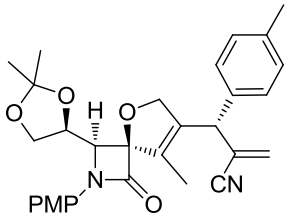


A partir de 120 mg (0.29 mmol) del α-alenol (+)-**32b** se obtuvieron 89 mg (50%) del compuesto (+)-**38d** como un aceite incoloro por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 5:1).

$[\alpha]_D$ = +113.8 (*c* 0.5, $CHCl_3$).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	1.33 (s, 3H, CH_3), 1.45 (s, 3H, CH_3), 2.32 (s, 3H, CH_3-Ph), 3.58 (m, 2H, C*HH*), 3.77 (s, 3H, OCH_3), 3.83 (s, 3H, OCH_3), 4.06 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, H4), 4.22 (m, 2H, OC*H*H + OC*H*), 4.46 (dd, 1H, *J* = 15.6, 6.6 Hz, OCH*H*), 4.70 (d, 1H, *J* = 13.5 Hz, OC*H*H), 4.84 (d, 1H, *J* = 13.5 Hz, OCH*H*), 6.80 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz, *p*-tolilo), 6.88 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz, PMP), 7.07 (d, 2H, *J* = 4.4 Hz, *Ph*), 7.30 (m, 5H, Ph+*p*-tolilo), 7.56 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz, PMP), 7.72 (s, 1H, =CH).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	168.3 (C=O), 166.3 (C=O), 156.7 (OC^{4rio}), 142.2 (C^{4rio}), 139.2 (C^{4rio}), 137.9 (C^{4rio}), 131.7 (=CH), 130.9 (C^{4rio}), 129.4 (CH Ph), 129.3 (2CH Ph), 129.0 (2CH Ph), 128.9 (2CH *p*-tolilo), 128.8 (2CH *p*-tolilo), 128.3 (C^{4rio}), 126.7 (C^{4rio}), 119.9 (2CH PMP), 113.9 (2CH PMP), 109.8 (C^{4rio}), 101.4 (C^{4rio}), 99.0 (C^{4rio}), 77.2 (OCH_2), 76.1 (OCH), 67.0 (C-H4), 66.5 (OCH_2), 55.4 (OCH_3), 52.2 (OCH_3), 29.7 (CH_2), 26.5 (CH_3), 24.7 (CH_3), 21.3 (CH_3).
IR ($CHCl_3$)	1745 (C=O lactama), 1720 (C=O éster), 1040 cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{30}H_{33}NO_7$: 595.2570 Experimental: 595.2576

[(2,5-Dihidrofuran-3-il)arilmetil]acrilonitrilo (+)-39



A partir de 75 mg (0.22 mmol) del α-alenol (+)-**32a** se obtuvieron 61 mg (55%) del compuesto (+)-**39** como un aceite incoloro por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 4:1).

$[\alpha]_D$ = +3.0 (*c* 0.8, $CHCl_3$).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	1.35 (s, 3H, CH_3), 1.55 (s, 3H, CH_3), 1.80 (t, 3H, *J* = 1.8 Hz, CH_3), 2.40 (s, 3H, CH_3-Ph), 3.56 (dd, 1H, *J* = 8.5, 6.0 Hz, OCH), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 4.11 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, H4), 4.27 (dd, 1H, *J* = 8.7, 7.2 Hz, OC*H*H), 4.48 (m, 1H, OCH*H*), 4.73 (m, 2H, OC*H*H + C*H*), 4.94 (dd, 1H, *J* = 12.0, 2.0 Hz, OCH*H*), 5.18 (s, 1H, =C*H*H), 5.46 (s, 1H, =CH*H*), 6.90 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz, PMP), 7.20 (d, 2H, *J* = 10.5 Hz, *p*-tolilo), 7.70 (d, 2H, *J* = 10.5 Hz, *p*-tolilo), 7.73 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz, PMP).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	170.4 (CN), 165.6 (C=O), 156.7 (OC^{4rio}), 143.8 (C^{4rio}), 135.4 (C^{4rio}), 133.7 (C^{4rio}), 129.6 (2CH *p*-tolilo), 129.0 (C^{4rio}), 128.5 (2CH *p*-tolilo), 128.3 (C^{4rio}), 127.7 (C^{4rio}), 119.8 (2CH PMP), 119.4 ($=CH_2$), 114.1 (2CH PMP), 109.9 (C^{4rio}), 102.1 (C^{4rio}), 77.9 (OCH_2), 77.3 (OCH), 66.6 (C-H4), 65.5 (CH), 64.7 (OCH_2), 55.5 (OCH_3), 29.7 (CH_3), 26.7 (CH_3), 24.6 (CH_3), 10.1 (CH_3).
IR ($CHCl_3$)	2250 (CN), 1744 (C=O), 1045 cm^{-1}.
EM-IE (m/z)	501 (M^+ + 1, 100), 500 (M^+, 3).

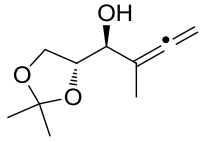
I.3.4. REACCIONES DE CICLOISOMERIZACIÓN/ACOPLAMIENTO CRUZADO DE β,γ-ALENIL-DIOLES CON ACETATOS α-ALÉNICOS

1.3.4.1. SÍNTESIS DE β,γ-ALENILDIOLES

1.3.4.1.1. Síntesis del α-alenol (–)-43a

Sobre una disolución del aldehído (+)-**1** (1 mmol) en THF/NH_4Cl (sat.) (1:5, 5 ml) se añadió indio (6 mmol) y posteriormente el 1-bromo-2-butino (3 mmol) a 0ºC. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que la reacción se completó. Una vez terminada la reacción, se extrajo con AcOEt (3 x 5 mL) y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos/AcOEt).

Alcohol α-alénico (–)-43a



A partir de 148 mg (1.91 mmol) del aldehído (+)-**1** se obtuvieron 165 mg (67%) de producto (–)-**43a** como un aceite incoloro cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 3:1).

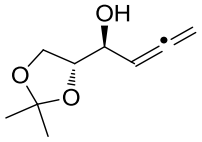
$[\alpha]_D$ = –2.1 (*c* 2.0, $CHCl_3$).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	1.37 (s, 3H, CH_3), 1.46 (s, 3H, CH_3), 1.78 (t, 3H, *J* = 3.3 Hz, CH_3), 2.46 (s ancho, 1H, OH), 4.00 (m, 2H, OC*H*H + OC*H*), 4.20 (m, 2H, C*H*OH + OCH*H*), 4.80 (m, 2H, C=C*HH*).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	205.7 (=·=), 109.2 (C^{4rio} acetónido), 99.1 (C^{4rio}), 77.5 (OCH), 76.9 (=·=*C*H_2), 72.0 (OCH), 65.2 (OCH_2), 26.5 (CH_3), 25.1 (CH_3), 15.4 (CH_3).
IR ($CHCl_3$)	3431 (OH), 2991, 1942 (=·=)cm^{-1}.
EM-IE (m/z)	185 (M^++ 1, 100), 184 (M^+, 5).
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{10}H_{16}O_3$: 184.1099 Experimental: 184.1109

1.3.4.1.2. Síntesis del α-alenol (+)-43b

Sobre una disolución del aldehído (+)-**1** (1 mmol) en tolueno (5 ml) se añadió el éster pinacolínico del ácido alenil-borónico (1.5 mmol) y dietilzinc (0.05 mmol) en argón y a 0ºC. La reacción se agitó a 0ºC durante 18h. Una vez terminada la reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente, se añadió dietilamina (0.2 ml) y se dejó agitando una hora. Se diluyó con AcOEt, la fase orgánica se lavó varias veces con agua y se secó sobre $MgSO_4$. El disolvente se eliminó a presión reducida.

Alcohol α-alénico (+)-43b



A partir de 396 mg (3.05 mmol) del aldehído (+)-**1** se obtuvieron 392 mg (76%) de compuesto (+)-**43b** como un aceite incoloro por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 1:1).

$[\alpha]_D$ = + 7.6 (*c* 1.7, $CHCl_3$).

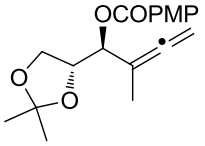
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	1.37 (s, 3H, CH_3), 1.45 (s, 3H, CH_3), 3.95 (dd, 1H, *J* = 8.3, 6.2 Hz, OC*H*H), 4.05 (m, 1H, OC*H*), 4.12 (m, 1H, OCH*H*), 4.29 (m, 1H, CHOH), 4.92 (dd, 2H, *J* = 6.6, 2.8 Hz, =·=CH_2), 5.29 (c, 1H, *J* = 6.5 Hz, CH=·=).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	207.6 (=·=), 109.4 (C^{4rio} acetónido), 90.6 (CH=·=), 78.4 (OCH), 78.0 (=·=*C*H_2), 69.1 (OCH), 65.2 (OCH_2), 26.4 (CH_3), 25.1 (CH_3).
IR ($CHCl_3$)	3440 (OH), 2989, 1935 (=·=) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_9H_{14}O_3$: 170.0943 Experimental: 170.0938

1.3.4.1.3. Protección de los α-alenoles 43

Sobre una disolución del correspondiente alcohol α-alénico **43** (1.0 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadieron sucesivamente trietilamina (3.0 mmol), dimetilaminopiridina (0.05 mmol) y finalmente cloruro de *p*-anisoilo (1.2 mmol). La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de argón hasta desaparición del material de partida (c.c.f.). La fase orgánica se lavó varias veces con agua y se secó sobre $MgSO_4$. El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando el eluyente indicado en cada caso.

Benzoato α-alénico (+)-44a

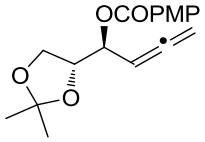


A partir de 115 mg (0.74 mmol) del alenol (–)-**43a** se obtuvieron 185 mg (78%) del compuesto (+)-**44a** como un aceite incoloro por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 5:1).

$[\alpha]_D$ = +70.6 (*c* 1.9, $CHCl_3$).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	1.34 (s, 3H, CH_3), 1.36 (s, 3H, CH_3), 1.79 (t, 3H, *J* = 3.3 Hz, CH_3), 3.87 (s, 3H, OCH_3), 4.09 (m, 2H, OC*H*+OC*H*H), 4.44 (dd, 1H, *J* = 11.5, 6.0 Hz, OCH*H*), 4.80 (m, 2H, =C*HH*), 5.57 (m, 1H, OC*H*), 6.93 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, PMP), 8.02 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, PMP).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	206.9 (=·=), 165.4 (OC^{4rio}), 163.5 (C=O), 131.8 (2CH PMP), 122.4 (C^{4rio}), 113.7 (2CH PMP), 109.6 (C^{4rio}), 96.7 (C^{4rio}), 76.9 (=·=*C*H_2), 76.0 (OCH), 73.8 (OCH), 65.7 (OCH_2), 55.4 (OCH_3), 26.4 (CH_3), 25.2 (CH_3), 15.7 (CH_3).
IR ($CHCl_3$)	2991, 1942 (=·=), 1724 (C=O) cm^{-1}.
EM-IE (m/z)	319 (M^++ 1, 100), 318 (M^+, 3).
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{18}H_{22}O_5$: 318.1467 Experimental: 318.1457

Benzoato α-alénico (+)-44b



A partir de 372 mg (2.19 mmol) del alenol (+)-**43b** se obtuvieron 538 mg (81%) del compuesto (+)-**44b** como un aceite incoloro por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 1:1).

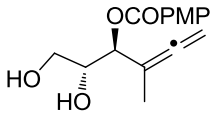
$[\alpha]_D$ = + 7.6 (*c* 1.7, $CHCl_3$).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	1.37 (s, 3H, CH_3), 1.40 (s, 3H, CH_3), 3.87 (s, 3H, OCH_3), 4.01 (dd, 1H, *J* = 8.5, 5.9 Hz, OC*H*H), 4.13 (m, 1H, OCH*H*), 4.44 (dt, 1H, *J* = 11.0, 5.5 Hz, OCH), 4.90 (m, 2H,= =C*HH*), 5.37 (c, *J* = 6.7 Hz, 1H, PMPCOO-CH), 5.59 (m, 1H, CH=·=), 6.92 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz, PMP), 8.02 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz, PMP).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	209.0 (=·=), 165.3 (OC^{4rio}), 163.5 (C=O), 131.8 (2CH PMP), 122.4 (C^{4rio}), 113.6 (2CH PMP), 109.9 (C^{4rio}), 87.6 (CH=·=), 77.6 (=·=CH_2), 76.8 (OCH), 71.4 (OCH), 65.8 (OCH_2), 55.4 (OCH_3), 26.4 (CH_3), 25.2 (CH_3).
IR ($CHCl_3$)	2990, 1954 (=·=), 1721 (C=O) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{17}H_{20}O_5$: 304.1311 Experimental: 304.1296

1.3.4.1.4. Síntesis de los β,γ-alenildioles 45

Sobre una suspensión de los correspondientes benzoatos-α-alénicos **44** (1 mmol) en una mezcla de acetonitrilo (10 ml) y agua (1 ml) se añadió $BiCl_3$ (0.05 mmol) a 0ºC. La mezcla de reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se dejó agitando a esa temperatura durante 14 horas. A continuación se añadió $NaHCO_3$ (sat.) para neutralizar la disolución, y la fase orgánica se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se secaron sobre $MgSO_4$.

β,γ-Alenildiol (–)-45a

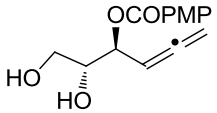


A partir de 394 mg (1.24 mmol) del benzoato-α-alénico (+)-**44a** se obtuvieron 345 mg (100%) de producto (–)-**45a** como un aceite incoloro por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 1:1).

$[\alpha]_D$ = –2.1 (*c* 1.2, $CHCl_3$).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	1.81 (t, 3H, *J* = 3.2 Hz, CH_3), 3.04 (s ancho, 2H, 2OH), 3.66 (dd, 1H, *J* = 12.0, 5.5 Hz, OC*H*H), 3.80 (dd, 1H, *J* = 12.0, 3.1 Hz, OCH*H*), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 3.96 (m, 1H, OCH), 4.82 (m, 2H, =C*HH*), 5.42 (d, 1H, *J* = 7.3 Hz, OCH), 6.91 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz, PMP), 7.97 (d, 2H, J= 9.0 Hz, PMP).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	207.2 (=·=), 165.9 (OC^{4rio}), 163.6 (C=O), 131.8 (2CH PMP), 121.8 (C^{4rio}), 113.7 (2CH PMP), 96.1 (C^{4rio}), 76.5 (C=*C*H_2), 74.6 (OCH), 71.6 (OCH), 62.7 (OCH_2), 55.4 (OCH_3), 15.1 (CH_3).
IR ($CHCl_3$)	3440 (OH), 2990, 1942 (=·=), 1725 (C=O) cm^{-1}.
EM-IE (m/z)	279 (M^++ 1, 100), 278 (M^+, 11).
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{15}H_{18}O_5$: 278.1154 Experimental: 278.1164

β,γ-Alenildiol (–)-45b



A partir de 538 mg (1.77 mmol) del benzoato-α-alénico (+)-**44b** se obtuvieron 468 mg (100%) de producto (–)-**45b** como un aceite incoloro. No fue necesaria su purificación.

$[\alpha]_D$ = –44.3 (*c* 1.5, $CHCl_3$).

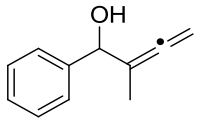
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	2.43 (s ancho, 2H, 2OH), 3.69 (dd, 1H, *J* = 11.8, 5.6 Hz, OC*H*H), 3.78 (dt, 1H, *J* = 14.3, 7.1 Hz, OCH*H*), 3.87 (s, 3H, OCH_3), 3.93 (td, 1H, J = 5.9, 3.3 Hz, OCH), 4.93 (m, 2H, = =C*HH*), 5.43 (c, *J* = 6,4 Hz, 1H, OCH), 5.52 (m, 1H, CH=·=), 6.93 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz, PMP), 8.00 (d, 2H, J= 8.9 Hz, PMP).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	209.1 (=·=), 165.9 (OC^{4rio}), 163.7 (C=O), 131.9 (2CH PMP), 121.9 (C^{4rio}), 113.7 (2CH PMP), 87.8 (CH=·=), 77.6 (C=*C*H_2), 73.2 (OCH), 72.2 (OCH), 62.6 (OCH_2), 55.5 (OCH_3).
IR ($CHCl_3$)	3437 (OH), 2990, 1954 (=·=), 1724 (C=O) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{14}H_{16}O_5$: 264.0998 Experimental: 264.1008

1.3.4.2. SÍNTESIS DE ACETATOS α-ALÉNICOS

1.3.4.2.1. Síntesis del α-alenol aromático 46a

Sobre una disolución del benzaldehído (1 mmol) en THF/NH_4Cl (sat.) (1:5, 5 ml) se añadió indio (6 mmol) y posteriormente el 1-bromo-2-butino (3 mmol) a 0ºC. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que la reacción se completó. Una vez terminada la reacción, se extrajo con AcOEt (3 x 5 ml) y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos/AcOEt).

α-Alenol 46a



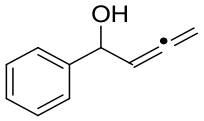
A partir de 200 mg (1.88 mmol) del benzaldehído se obtuvieron 299 mg (99%) del compuesto **46a** como un aceite incoloro por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 3:1).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	1.59 (t, 3H, *J* = 3.2 Hz, CH_3), 3.18 (s ancho, 1H, O*H*), 4.88 (m, 2H, =·=CH_2), 5.12 (t, 1H, *J* = 2.3 Hz, C*H*OH), 7.31 (m, 5H, Ph).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	204.7 (=·=), 141.7 (C^{4rio}), 128.3 (2CH Ph), 127.8 (CH Ph), 126.5 (2CH Ph), 102.5 (C^{4rio}), 77.8 (*C*H_2), 74.6 (O*C*H), 14.5 (CH_3).
IR ($CHCl_3$)	3419 (OH), 2980, 1935 (=·=) cm^{-1}.
EM-IE (m/z)	161 (M^++ 1, 7), 160 (M^+, 100).

1.3.4.2.2. Síntesis del α-alenol aromático 46b

Una disolución del benzaldehído (1 mmol) y bromuro de propargilo (2 mmol) en DME (1.25 ml) se añadió a una disolución de $SnCl_2.2H_2O$ (1.5 mmol) y LiI (2 mmol) en DME (1.25 ml) a 0ºC. La reacción se agitó 1h a 0ºC y después se dejó a temperatura ambiente 23h. Una vez terminada la reacción (c.c.f.) se eliminaron los volátiles y al residuo se añadió H_2O y AcOEt. La fase orgánica se lavó después con H_2O y NaCl, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos/AcOEt).

α-Alenol 46b



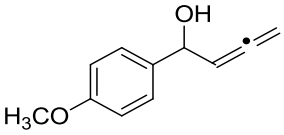
A partir de 200 mg (1.88 mmol) del benzaldehído se obtuvieron 256 mg (93%) del compuesto **46b** como un aceite amarillento por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 4:1).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	4.94 (m, 2H, =·=CH_2), 5.29 (m, 1H, CH=·=), 5.46 (c, 1H, *J* = 6.5 Hz, OCH), 7.36 (m, 5H, Ph).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	207.1 (=·=), 142.8 (C^{4rio}), 128.4 (2CH Ph), 127.9 (CH Ph), 125.7 (2CH Ph), 95.2 (CH=·=), 78.2 (=·=CH_2), 71.9 (OCH).

1.3.4.2.3. Síntesis del α-alenol aromático 46c

Sobre una disolución del anisaldehído (1 mmol) en tolueno (5 ml) se añadió el éster pinacolínico del ácido alenil-borónico (1.5 mmol) y dietilzinc (0.05 mmol) en argón y a 0ºC. La reacción se agitó a 0ºC durante 18h. Una vez terminada la reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente, se añadió dietilamina (0.2 ml) y se dejó agitando una hora. Se diluyó con AcOEt, la fase orgánica se lavó varias veces con agua y se secó sobre $MgSO_4$. El disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos/AcOEt).

α-Alenol 46c



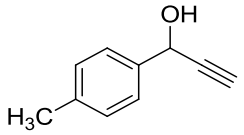
A partir de 200 mg (1.5 mmol) del anisaldehído se obtuvieron 270 mg (Rendimiento cuantitativo) del compuesto **46c** como un aceite amarillento por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 4:1).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	3.82 (s, 3H, OCH_3), 4.94 (ddd, 1H, *J* = 6.4, 2.4, 1.4 Hz, =·=CH_2), 5.24 (m, 1H, OCH), 5.45 (c, 1H, *J* = 6.5 Hz, CH=·=), 6.90 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, PMP), 7.34 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, PMP).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	207.0 (=·=), 159.2 (C^{4rio}), 135.0 (C^{4rio}), 127.4 (2CH PMP), 113.8 (2CH PMP), 95.3 (CH=·=), 78.2 (=·=CH_2), 71.5 (OCH), 55.3 (OCH_3).

1.3.4.2.4. Síntesis del α-alenol aromático 46d

Sobre una disolución del *p*-metilbenzaldehído (1 mmol) en THF anhidro (6 ml) a –78ºC se añadió el bromuro de etinilmagnesio (3 mmol, 0.5M en THF) gota a gota y con agitación constante. Se continuó la agitación a –78ºC hasta desaparición del material de partida (c.c.f). Se añadió $NaHCO_3$ (sat.) a –78ºC y se dejó alcanzar la temperatura ambiente. Se extrajo varias veces con AcOEt y las fases orgánicas se juntaron, se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos/AcOEt).

Alcohol propargílico 47

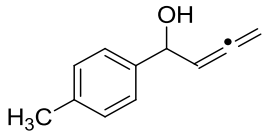


A partir de 250 mg (2.08 mmol) del *p*-metilbenzaldehído se obtuvieron 187 mg (61%) del compuesto **47** como un aceite amarillento por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 4:1).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	2.34 (s ancho, 1H, OH), 2.38 (s, 3H, CH_3), 2.67 (d, 1H, *J* = 2.3 Hz, ≡CH), 5.44 (s, 1H, OCH), 7.21 (d, 2H, *J* = 7.9 Hz, Tolilo), 7.45 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz, Tolilo).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	138.4 (C^{4rio}), 137.1 (C^{4rio}), 129.3 (2CH Ar), 126.5 (2CH Ar), 83.6 (≡C), 74.6 (≡CH), 64.2 (OCH), 21.1 (CH_3).

Sobre una disolución del alquinol **47** (1 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se añadieron CuBr (0.5 mmol), $(CH_2O)_n$ (2.55 mmol) y diisopropilamina (1.8 mmol), por ese orden, y la reacción se agitó a reflujo en atmósfera de argón. Cuando la reacción terminó (c.c.f), se añadió agua y se extrajo con AcOEt. Las fases orgánicas se juntaron y se lavaron con NaCl (sat.). Se secó con $MgSO_4$ y se evaporó el disolvente a presión reducida. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos/AcOEt).

α-Alenol 46d



A partir de 300 mg (2.05 mmol) del alcohol propargílico **47** se obtuvieron 250 mg (76%) del compuesto **46d** como un aceite amarillento por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 6:1).

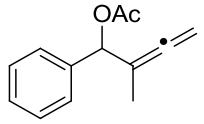
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	2.38 (s, 3H, CH_3), 4.94 (ddd, 1H, *J* = 6.4, 2.3, 1.5 Hz, =·=CH_2), 5.26 (m, 1H, OCH), 5.46 (c, 1H, *J* = 6.5 Hz, CH=·=), 7.19 (d, 2H, *J* = 7.9 Hz, Tolilo), 7.31 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz, Tolilo).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	207.0 (=·=), 139.9 (C^{4rio}), 137.5 (C^{4rio}), 129.1 (2CH Ar), 126.0 (2CH Ar), 95.2 (CH=·=), 78.1 (=·=CH_2), 71.8 (OCH), 21.1 (CH_3).

1.3.4.2.5. Síntesis de los acetatos α-alénicos aromáticos 48

Sobre una disolución del correspondiente alcohol α-alénico **46** (1 mmol) en diclorometano (16 ml) se añadieron sucesivamente trietilamina (2.4 mmol), anhídrido acético (1.2 mmol) y una punta de espátula de DMAP a 0ºC. La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de argón hasta desaparición del material de partida (c.c.f.). La fase orgánica se

lavó varias veces con agua y NaCl y se secó sobre $MgSO_4$. El disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando el eluyente adecuado en cada caso.

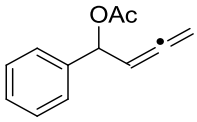
Acetato α-alénico 48a



A partir de 300 mg (1.87 mmol) del alcohol α-alénico **46a** se obtuvieron 370 mg (97%) del compuesto **48a** como un aceite incoloro por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 3:1).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	1.64 (t, 3H, *J* = 3.3 Hz, CH_3), 2.14 (s, 3H, $COCH_3$), 4.82 (m, 2H, C=C*HH*), 6.21 (t, 1H, *J* = 2.3 Hz, OC*H*), 7.37 (m, 5H, Ph).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	206.3 (=·=), 169.8 (C=O), 138.3 (C^{4rio}), 128.2 (2CH Ph), 128.0 (CH Ph), 126.9 (2CH Ph), 98.9 (C^{4rio}), 76.6 (*C*H_2), 75.9 (O*C*H), 21.0 (CO*C*H_3), 14.8 (CH_3).
IR ($CHCl_3$)	2983, 1937 (=·=), 1742 (C=O) cm^{-1}.

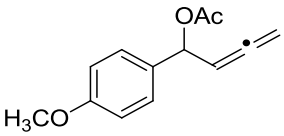
Acetato α-alénico 48b



A partir de 250 mg (2.36 mmol) del alcohol α-alénico **46b** se obtuvieron 288 mg (63%) del compuesto **48b** como un aceite amarillento por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 9:1).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	2.12 (s, 3H, CH_3), 4.88 (m, 2H, =·=CH_2), 5.44 (c, 1H, *J* = 6.6 Hz, =·=CH), 6.31 (dt, 1H, *J* = 6.7, 2.2 Hz, OCH), 7.37 (m, 5H, Ph).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	208.5 (=·=), 169.9 (C=O), 139.2 (C^{4rio}), 128.4 (2CH Ar), 128.2 (CH Ar), 126.3 (2CH Ar), 91.6 (*C*H=·=), 77.7 (=·=*C*H_2), 73.4 (OCH), 21.2 (CH_3).

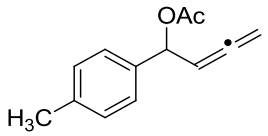
Acetato α-alénico 48c



A partir de 100 mg (0.57 mmol) del alcohol α-alénico **46c** se obtuvieron 112 mg (90%) del compuesto **48c** como un aceite amarillento. No fue necesaria su purificación.

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	2.09 (s, 3H, CH_3), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 4.87 (m, 2H, =·=CH_2), 5.43 (c, 1H, *J* = 6.6 Hz, =·=CH), 6.26 (dt, 1H, *J* = 6.4, 2.4 Hz, OCH), 6.90 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, PMP), 7.33 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, PMP).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	208.4 (=·=), 170.0 (C=O), 159.5 (OC^{4rio}), 131.3 (C^{4rio}), 128.4 (2CH PMP), 113.8 (2CH PMP), 91.7 (*C*H=·=), 77.7 (=·=*C*H_2), 73.0 (OCH), 55.2 (OCH_3), 21.2 (CH_3).

Acetato α-alénico 48d



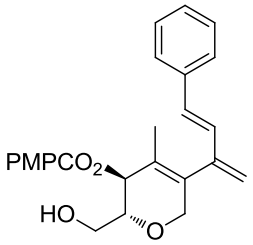
A partir de 200 mg (1.25 mmol) del alcohol α-alénico **46d** se obtuvieron 210 mg (83%) del compuesto **48d** como un aceite amarillento. No fue necesaria su purificación.

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	2.11 (s, 3H, CH_3), 2.32 (s, 3H, CH_3), 4.89 (m, 2H, =·=CH_2), 5.45 (c, 1H, *J* = 6.57 Hz, =·=CH), 6.29 (dt, 1H, *J* = 6.6, 2.3 Hz, OCH), 7.19 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, Tolilo), 7.30 (d, 2H, *J* = 7.9 Hz, Tolilo).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	208.4 (=·=), 169.9 (C=O), 138.2 (C^{4rio}), 136.2 (C^{4rio}), 129.1 (2CH Ar), 126.5 (2CH Ar), 91.6 (*C*H=·=), 77.7 (=·=*C*H_2), 73.3 (OCH), 21.2 (CH_3), 21.1 (CH_3).

1.3.4.3. HETEROCICLACIÓN/ACOPLAMIENTO CRUZADO ENTRE β,γ-ALENIL-DIOLES Y ACETATOS α-ALÉNICOS

Sobre una disolución del β,γ-alenildiol **45** apropiado (1 mmol) en *N,N'*-dimetilformamida (5 ml) en atmósfera de argón, se añadieron sucesivamente una disolución del correspondiente alcohol α-alénico protegido (3 mmol) en *N,N'*-dimetilformamida (5 ml) y $PdCl_2$ (0.05 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la desaparición del material de partida (c.c.f.). Entonces, se añadió $NaHCO_3$ y se lavó varias veces con éter. Las fases orgánicas se lavaron con NaCl (sat.), se secaron sobre $MgSO_4$ y el disolvente se eliminó a presión reducida. Los crudos así obtenidos se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando el eluyente adecuado en cada caso.

1,3-Butadienil dihidropirano (–)-49b

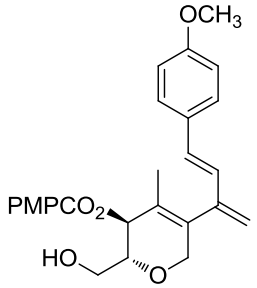


A partir de 60 mg (0.216 mmol) del β,γ-alenildiol (–)-**45a** se obtuvieron 38 mg (44%) del compuesto (–)-**49b** como un aceite incoloro por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 4:1).

$[\alpha]_D$ = –9.1 (*c* 0.8, $CHCl_3$).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	1.27 (s, 3H, CH_3), 3.76 (m, 3H, OCH_2+OCH), 3.89 (s, 3H, OCH_3), 4.27 (m, 2H, OCH_2), 4.86 (s, 1H, =C*H*H), 5.10 (s, 1H, =CH*H*), 5.41 (s, 1H, OCH), 6.53 (d, 1H, *J* = 15.6 Hz, =CH), 6.79 (d, 1H, *J* = 16.1 Hz, =CH), 6.96 (d, 2H, *J* = 9.1 Hz, PMP), 7.35 (m, 5H, Ph), 8.05 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz, PMP).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	163.91 (C=O), 155.64 (C^{4rio}), 147.29 (C^{4rio}), 132.31 (=CH), 132.05 (=CH), 131.92 (2CH Ar), 130.15 (C^{4rio}), 128.68 (2CH Ar), 128.58 (CH Ar), 128.49 (2CH Ar), 126.66 (C^{4rio}), 126.51 (C^{4rio}), 126.01 (C^{4rio}), 121.13 (=CH_2), 113.82 (2CHAr), 113.75 (2CHAr), 77.21 (OCH), 68.83 (OCH), 55.49 (OCH_2), 55.48 (OCH_2), 53.42 (OCH_3), 14.12 (CH_3).
IR ($CHCl_3$)	3462 (OH), 1725 (C=O), 1102 cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{25}H_{26}O_5$: 406.1780 Experimental: 406.1788

1,3-Butadienil dihidropirano (–)-49c

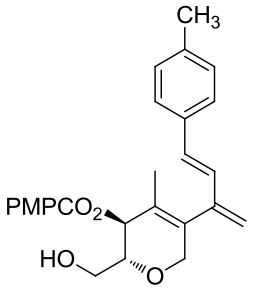


A partir de 50 mg (0.18 mmol) del β,γ-alenildiol (–)-**45a** se obtuvieron 41 mg (52%) del compuesto (–)-**49c** como un aceite incoloro por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 4:1).

$[\alpha]_D$ = –30.5 (*c* 1.3, $CHCl_3$).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	1.62 (s, 3H, CH_3), 3.38 (m, 3H, OCH_2+OCH), 3.83 (s, 3H, OCH_3), 3.88 (s, 3H, OCH_3), 4.26 (m, 2H, OCH_2), 5.03 (d, 1H, *J* = 1.6 Hz, =C*H*H), 5.34 (s, 1H, =CH*H*), 5.78 (d, 1H, *J* = 7.3 Hz, OCH), 6.47 (d, 1H, *J* = 16.1 Hz, =CH), 6.67 (d, 1H, *J* = 16.1 Hz, =CH), 6.88 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, PMP), 6.96 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz, PMP), 7.39 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, PMP), 8.05 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz, PMP).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	166.7 (C=O), 163.8 (OC^{4rio}), 159.5 (OC^{4rio}), 143.6 (C^{4rio}), 134.6 (C^{4rio}), 131.9 (2CH PMP), 130.3 (=CH), 129.6 (C^{4rio}), 127.9 (2CH PMP), 127.5 (C^{4rio}), 126.3 (=CH), 121.8 (C^{4rio}), 117.6 (=CH_2), 114.1 (2CH PMP), 113.8 (2CH PMP), 77.3 (OCH), 68.9 (OCH_2), 67.7 (OCH), 62.4 (OCH_2), 55.5 (OCH_3), 55.3 (OCH_3), 14.2 (CH_3).
IR ($CHCl_3$)	2930 (OH), 1713 (C=O), 1257 (C-O) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{26}H_{28}O_6$: 436.1886 Experimental: 436.1894

1,3-Butadienil dihidropirano (–)-49d



A partir de 50 mg (0.18 mmol) del β,γ-alenildiol (–)-**45a** se obtuvieron 38 mg (50%) del compuesto (–)-**49d** como un aceite incoloro por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 6:1).

$[\alpha]_D$ = –58.5 (*c* 1.2, $CHCl_3$).

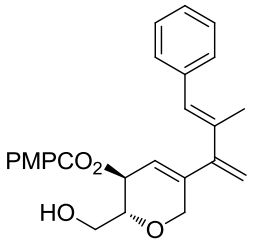
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$): 1.62 (s, 3H, CH_3), 2.36 (s, 3H, CH_3), 3.80 (m, 3H, OCH_2+OCH), 3.89 (s, 3H, OCH_3), 4.28 (m, 2H, OCH_2), 5.07 (d, 1H, *J* = 1.5 Hz, =C*H*H), 5.37 (s, 1H, =CH*H*), 5.78 (d, 1H, *J* = 7.9 Hz, OCH), 6.50 (d, 1H, *J* = 16.1 Hz, =CH), 6.75 (d, 1H, *J* = 16.1 Hz, =CH), 6.96 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz, PMP), 7.16 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, Tolilo), 7.35 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz, Tolilo), 8.05 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz, PMP).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$): 166.7 (C=O), 163.8 (OC^{4rio}), 143.6 (C^{4rio}), 137.8 (C^{4rio}), 134.5 (C^{4rio}), 134.0 (C^{4rio}), 131.9 (2CH PMP), 130.7 (=CH), 129.4 (2CH Tolilo), 127.5 (C^{4rio}), 127.4 (=CH), 126.6 (2CH Tolilo), 121.8 (C^{4rio}), 118.1 (=CH_2), 113.8 (2CH PMP), 77.3 (OCH), 68.9 (OCH_2), 67.7 (OCH), 62.4 (OCH_2), 55.5 (OCH_3), 21.2 (CH_3), 14.8 (CH_3).

IR ($CHCl_3$): 3006 (OH), 1714 (C=O), 1260 (C-O) cm^{-1}.

Masa exacta – ES: Calculada M^+ para $C_{26}H_{28}O_5$: 420.1937
Experimental: 420.1917

1,3-Butadienil dihidropirano (–)-49e



A partir de 58 mg (0.22 mmol) del β,γ-alenildiol (–)-**45a** se obtuvieron 45 mg (50%) del compuesto (–)-**49e** como un aceite incoloro por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 8:1).

$[\alpha]_D$ = –8.8 (*c* 1.6, $CHCl_3$).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$): 2.03 (s, 3H, CH_3), 3.71 (m, 2H, OCH_2), 3.87 (m, 1H, OCH), 3.87 (s, 3H, OCH_3), 4.43 (m, 2H, OCH_2), 5.07 (s, 1H, =C*H*H), 5.22 (s, 1H, =CH*H*), 5.68 (m, 1H, OCH), 5.87 (d, 1H, J = 1.8 Hz, =CH), 6.59 (s, 1H, =CH-Ph), 6.93 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz, PMP), 7.30 (m, 5H, Ph), 8.01 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz, PMP).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	166.1 (C=O), 163.7 (OC^{4rio}), 149.4 (C^{4rio}), 140.1 (C^{4rio}), 137.6 (C^{4rio}), 136.4 (C^{4rio}), 131.9 (2CH PMP), 129.8 (CH Ph), 129.1 (2CH Ph), 128.1 (2CH Ph), 126.7 (=CH), 123.4 (=CH), 121.9 (C^{4rio}), 113.7 (2CH PMP), 112.9 ($=CH_2$), 76.6 (OCH), 67.5 (OCH_2), 65.8 (OCH), 62.4 (OCH_2), 553.5 (OCH_3), 17.0 (CH_3).
IR ($CHCl_3$)	3006, 1714 (C=O), 1260 (C-O) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{25}H_{26}O_5$: 406.1780 Experimental: 406.1775

I.3.5. REACIÓN DE CARBOCICLACIÓN DE BIS-ALENOLES CATALIZADA POR PALADIO

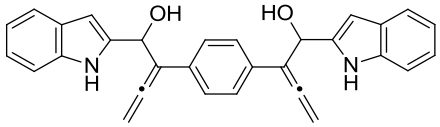
I.3.5.1. SÍNTESIS DE LOS ALDEHÍDOS PRECURSORES

Los aldehídos **14** y **62** se prepararon según procedimientos previamente descritos en la literatura.[351]

I.3.5.2. SÍNTESIS DE LOS BIS-α-ALENOLES 65

Sobre una disolución del correspondiente aldehído (1 mmol) en THF/NH_4Cl (sat.) (1:5, 2 ml de THF y 10 ml de NH_4Cl) se añadieron indio (6 mmol) y bis-bromuro de propargílo **64** (0.5 mmol) a 0ºC. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que la reacción se completó. Una vez terminada la reacción, se extrajo con AcOEt (3 x 5 ml) y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos/AcOEt).

Bis-α-alenol 65a



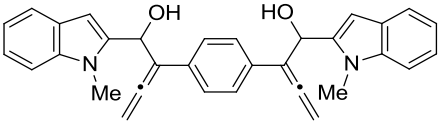
A partir de 120 mg (0.827 mmol) del aldehído **14** se obtuvieron 70 mg (38%) del compuesto **65a** como un sólido marrón por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 4:1).

PF: 238 – 240 ºC

[351] Véanse referencias 274 y 323.

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	2.41 (d, 2H, *J* = 6 Hz, OH), 5.37 (m, 4H, =·=CH_2), 5.87 (s ancho, 2H, C*H*OH), 6.42 (s, 2H, CH indol), 7.08 (t, 2H, *J* = 7.74 Hz, Ar), 7.17 (tt, 4H, *J* = 7.89, 1.17 Hz, Ar), 7.32 (s, 4H, Ph), 7.34 (m, 2H, Ar), 7.53 (d, 2H, *J* = 7.74 Hz, Ar), 8.35 (s ancho, 2H, NH).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	205.17 (2C =·=), 139.25 (2C^{4ario} Ar), 136.01 (2C^{4ario} Ar), 129.79 (2C^{4ario} Ar), 126.93 (4CH Ph), 124.44 (2C^{4ario} Ar), 122.13 (2CH Ph indol), 120.69 (2CH Ph indol), 119.87 (2CH Ph indol), 110.98 (2CH Ph indol), 108.30 (2C^{4ario} aleno), 99.96 (2CH indol), 82.69 (2C =·=*C*H_2), 60.38 (2CHOH).
IR ($CHCl_3$)	3451 (OH), 3420 (NH), 1566 cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada $(M+H)^+$ para $C_{30}H_{24}N_2O_2$: 445.1916 Experimental: 445.1903

Bis-α-alenol 65b



A partir de 120 mg (0.75 mmol) del aldehído **33** se obtuvieron 73 mg (41%) del compuesto **65b** como un sólido marrón por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 4:1).

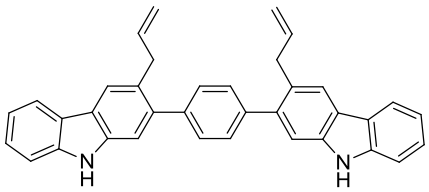
PF: 150 – 152 ºC

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	3.87 (s, 6H, NCH_3), 5.39 (m, 4H, =·=CH_2), 5.79 (m, 2H, C*H*OH), 6.43 (s, 2H, CH indol), 7.10 (m, 4H, Ar), 7.27 (m, 8H, Ar), 7.52 (dd, 2H, *J* = 7.89, 2.91 Hz, Ar).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	207.45 (2C =·=), 139.72 (2C^{4ario} Ar), 138.25 (2C^{4ario} Ar), 132.70 (2C^{4ario} Ar), 126.96 (2C^{4ario} Ar), 126.63 (4CH Ph), 121.98 (2CH Ph indol), 120.92 (2CH Ph indol), 119.49 (2CH Ph indol), 109.12 (2CH Ph indol), 108.73 (2C^{4ario} aleno), 101.65 (2CH indol), 82.80 (2C =·=*C*H_2), 65.20 (2CHOH), 30.12 (2CH_3).
IR ($CHCl_3$)	3455 (OH), 1544 cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada $(M+H)^+$ para $C_{32}H_{28}N_2O_2$: 473.2229 Experimental: 473.2231

I.3.5.3. REACCIÓN DE CARBOCICLACIÓN DE LOS BIS-α-ALENOLES 65 CATALIZADA POR PALADIO

Sobre una suspensión del correspondiente bis-α-alenol (1 mmol) en *N,N'*-dimetilformamida anhidra (10 ml) se añadieron sucesivamente el correspondiente bromuro de alilo (5 mmol) y $PdCl_2$ (0.05 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente y en atmósfera de argón hasta desaparición de los reactivos (c.c.f.). Cuando la reacción terminó se diluyó la mezcla en diclorometano y se lavó varias veces con agua. La fase orgánica se secó con $MgSO_4$, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos/CH_2Cl_2).

Bis-carbazol 69a

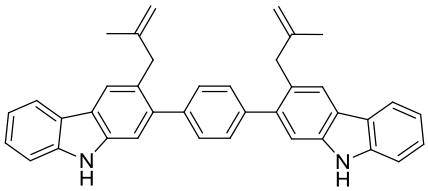


A partir de 35 mg (0.08 mmol) del bis-α-alenol **65a** se obtuvieron 12 mg (31%) del compuesto **69a** como un sólido marrón por cromatografía en columna (hexanos/CH_2Cl_2 4:1).

PF: 287 – 288 ºC

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	3.08 (d, 4H, *J* = 12.12 Hz, CH_2), 4.20 (d, 4H, *J* = 6.72 Hz, =CH_2), 5.43 (m, 2H, =CH), 7.45 (m, 8H, Ar), 7.47 (s, 4H, Ph), 8.02 (s, 2H, Ar), 8.05 (s, 2H, NH), 8.11 (d, 2H, *J* = 8.16 Hz, Ar).
^{13}C-RMN (175 MHz, $CDCl_3$)	140.90 (2C^{4ario}), 140.09 (2C^{4ario}), 138.68 (2=CH), 138.15 (2C^{4ario}), 129.81 (2C^{4ario}), 129.73 (2C^{4ario}), 129.13 (4CH Ph), 128.80 (2C^{4ario}), 127.34 (2C^{4ario}), 125.82 (2CH carbazol), 121.12 (2CH carbazol), 120.41 (2CH carbazol), 119.46 (2CH carbazol), 115.46 (2=CH_2), 111.87 (2CH carbazol), 110.57 (2CH carbazol), 37.81 (2CH_2).
IR ($CHCl_3$)	3414 (NH), 1472, 1263, 709 (Ar) cm^{-1}.

Bis-carbazol 69b



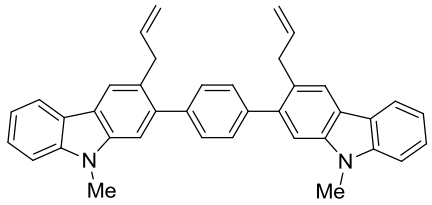
A partir de 35 mg (0.08 mmol) del bis-α-alenol **65a** se obtuvieron 20 mg (48%) del compuesto **69b** como un sólido marrón por cromatografía en columna (hexanos/CH_2Cl_2 4:1).

PF: 233 – 235 ºC

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	1.70 (s, 6H, CH_3), 3.50 (s, 4H, CH_2), 4.58 (s, 2H, =C*H*H), 4.85 (s, 2H, =CH*H*), 7.43 (m, 8H, Ar), 7.45 (s, 4H, Ph), 8.00 (s, 2H, Ar), 8.03 (s, 2H, NH), 8.11 (d, 2H, *J* = 7.89 Hz, Ar).

^{13}C-RMN (175 MHz, $CDCl_3$)	146.56 (2=C^{4ario}), 140.82 (2C^{4ario}), 141.37 (2C^{4ario}), 139.93 (2C^{4ario}), 138.07 (2C^{4ario}), 128.91 (4CH Ph), 128.32 (2C^{4ario}), 125.75 (2CH carbazol), 123.00 (2C^{4ario}), 122.60 (2C^{4ario}), 121.60 (2CH carbazol), 120.40 (2CH carbazol), 119.35 (2CH carbazol), 111.90 (2=CH_2), 111.73 (2CH carbazol), 110.54 (2CH carbazol), 41.52 (2CH_2), 22.80 (2CH_3).
IR ($CHCl_3$)	3411 (NH), 1473, 1262, 708 (Ar) cm^{-1}.

Bis-carbazol 69c

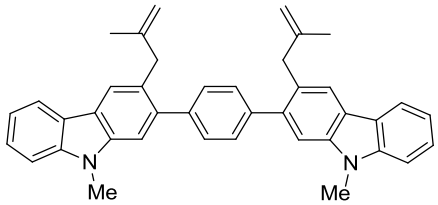


A partir de 20 mg (0.042 mmol) del bis-α-alenol **65b** se obtuvieron 13 mg (60%) del compuesto **69c** como un sólido marrón por cromatografía en columna (hexanos/CH_2Cl_2 4:1).

PF: 242 – 245 ºC

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	3.61 (d, 4H, *J* = 6.3 Hz, CH_2), 3.88 (s, 6H, NCH_3), 5.03 (dq, 2H, *J* = 16.8, 1.89 Hz, =C*H*H), 5.08 (dq, 2H, *J* = 10.23, 3.36 Hz, =CH*H*), 6.06 (m, 2H, =CH), 7.26 (m, 4H, Ar), 7.43 (m, 4H, Ar), 7.52 (s, 4H, Ph), 8.12 (s, 2H, Ar), 8.13 (d, 2H, *J* = 7.44 Hz, Ar).
^{13}C-RMN (175 MHz, $CDCl_3$)	141.55 (2C^{4ario}), 141.19 (2C^{4ario}), 139.93 (2C^{4ario}), 139.71 (2C^{4ario}), 138.77 (2=CH), 129.18 (4CH Ph), 128.11 (2C^{4ario}), 125.66 (2CH carbazol), 122.51 (2C^{4ario}), 122.24 (2C^{4ario}), 121.15 (2CH carbazol), 120.38 (2CH carbazol), 118.82 (2CH carbazol), 115.39 (2=CH_2), 109.88 (2CH carbazol), 108.39 (2CH carbazol), 37.76 (2CH_2), 29.15 (2NCH_3).
IR ($CHCl_3$)	1468, 1260, 712 (Ar) cm^{-1}.

Bis-carbazol 69d



A partir de 50 mg (0.106 mmol) del bis-α-alenol **65b** se obtuvieron 31 mg (54%) del compuesto **69d** como un sólido marrón por cromatografía en columna (hexanos/CH_2Cl_2 4:1).

PF: 216 – 217 ºC

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	1.71 (s, 6H, CH_3), 3.53 (s, 4H, CH_2), 3.88 (s, 6H, NCH_3), 4.59 (s, 2H, =C*H*H), 4.85 (s, 2H, =CH*H*), 7.26 (m, 4H, Ar), 7.43 (m, 4H, Ar), 7.50 (s, 4H, Ph), 8.02 (s, 2H, Ar), 8.11 (d, 2H, *J* = 7.74 Hz, Ar).

^{13}C-RMN (175 MHz, $CDCl_3$)	146.54 (2=C^{4ario}), 141.54 (2C^{4ario}), 141.24 (2C^{4ario}), 140.35 (2C^{4ario}), 139.76 (2C^{4ario}), 129.02 (4CH Ph), 127.80 (2C^{4ario}), 125.63 (2CH carbazol), 122.54 (2C^{4ario}), 122.11 (2C^{4ario}), 121.59 (2CH carbazol), 120.40 (2CH carbazol), 118.80 (2CH carbazol), 111.87 (2=CH_2), 109.77 (2CH carbazol), 108.38 (2CH carbazol), 41.59 (2CH_2), 29.14 (2NCH_3), 22.72 (CH_3).
IR ($CHCl_3$)	1470, 1262, 711 (Ar) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada $(M+H)^+$ para $C_{40}H_{36}N_2$: 544.2878 Experimental: 544.2869

I.3.6. REACIÓN DE METÁTESIS

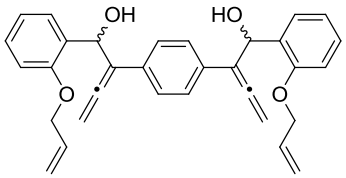
I.3.6.1. SÍNTESIS DE LOS ALDEHÍDOS PRECURSORES

Los aldehídos **75** y **78,** las azetidin-2,3-dionas **30** y **83** y el 4-oxoazetidin-2-carbaldehído **6a** se prepararon según procedimientos previamente descritos en la literatura.[352]

I.3.6.2. SÍNTESIS DE LOS BIS-α-ALENOLES 84

Sobre una disolución del correspondiente aldehído o cetona (1 mmol) en THF/NH_4Cl (sat.) (1:5, 2 ml de THF y 10 ml de NH_4Cl) se añadió indio (6 mmol) y el bis-bromuro de propargílo **64** (0.5 mmol) a 0ºC. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que la reacción se completó (c.c.f). Una vez terminada la reacción, se extrajo con AcOEt (3 x 5 ml) y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos/AcOEt).

Bis-α-alenol 84a

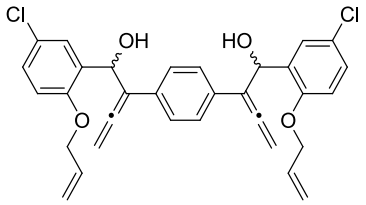


A partir de 117 mg (0.86 mmol) del aldehído **75a**, se obtuvieron 137 mg (67%) de la mezcla de compuestos **84a** como un aceite amarillo por cromatografía en columna (hexano:AcOEt, 4:1).

[352] Véanse referencias 271 y de 332 a 335.

^{1}H-RMN (300 MHz, C_6D_6)	4.17 (d, 4H, *J* = 5.0 Hz, OCH_2-*2isom*), 4.91 (m, 4H, C=C=CH_2-*2isom*), 5.06 (dt, 2H, *J* = 10.6, 1.5 Hz, CH=CH*H*-*2isom*), 5.26 (d, 2H, *J* = 17.3 Hz, CH=C*H*H-*2isom*), 5.78 (m, 2H, C*H*=CHH-*2isom*), 6.30 (s ancho, 2H, C*H*OH-*2isom*), 6.64 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, Ar-*2isom*), 6.99 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz, Ar-*2isom*), 7.17 (td, 2H, *J* = 7.0, 1.6 Hz, Ar-*2isom*), 7.60 (dd, 2H, *J* = 8.8, 1.47 Hz, Ar-*2isom*), 7.70 (s, 4H, Ph-*2isom*).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	208.1 (2C=*C*=CH_2-*2isom*), 156.0 (2OC^{4ario}-*2isom*), 133.0 (2*C*H=CH_2-*2isom*) 131.6 (2*C*^{4ario} Ar-*2isom*), 130.3 (2C^{4ario} Ar-*para*-*2isom*), 128.8 (2CH Ar-*2isom*), 128.1 (2CH Ar-*2isom*), 126.7 (2CH Ar-*2isom*), 120.9 (2CH Ar-*2isom*), 117.5 (2CH=*C*H_2-*2isom*), 112.0 (2CH Ar-*2isom*), 109.2 (2*C*=C=CH_2-*2isom*), 80.8 (2C=C=*C*H_2), 80.7 (2C=C=*C*H_2), 69.0 (2OCH_2-*2isom*), 68.2 (2CHOH), 68.2 (2CHOH).
IR ($CHCl_3$)	3340 (OH), 1963 (=·=), 1226 (C-O) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{32}H_{30}O_4$: 478.2144 Experimental: 478.2157

Bis-α-alenol 84b

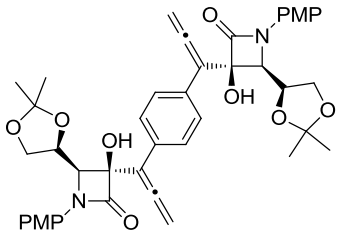


A partir de 300 mg (1.52 mmol) del aldehído **75b** se obtuvieron 144 mg (35%) de la mezcla de compuestos **84b** como un aceite amarillo por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 4:1).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	4.56 (dd, 4H, *J* = 5.0, 1.1 Hz, OCH_2-*2isom*), 5.17 (cd, 4H, J = 12.4, 2.6 Hz, C=C=CH_2-*2isom*), 5.27 (dt, 2H, *J* = 10.7, 1.3 Hz, CH=CH*H*-*2isom*), 5.37 (dt, 2H, *J* = 17.2, 1.6 Hz, CH=C*H*H-*2isom*), 6.00 (m, 2H, C*H*=CHH-*2isom*), 6.00 (m, 2H, C*H*OH-*2isom*), 6.79 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, Ar-*2isom*), 7.17 (dd, 2H, *J* = 8.7, 2.6 Hz, Ar-*2isom*), 7.35 (d, 2H, *J* = 2.7 Hz, Ar-*2isom*), 7.36 (s, 4H, Ph-*2isom*).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	207.9 (2C=*C*=CH_2-*2isom*), 154.4 (2OC^{4ario}-*2isom*), 132.8 (C^{4ario} Ar), 132.8 (C^{4ario} Ar), 132.6 (2*C*H=CH_2-*2isom*) 132.2 (2*C*^{4ario} Ar-*2isom*), 128.4 (2CH Ar-*2isom*), 127.8 (2CH Ar-*2isom*), 126.7 (4CH Ar-*2isom*), 125.8 (C^{4ario} Ar), 117.8 (2CH=*C*H_2-*2isom*), 113.2 (2CH Ar-*2isom*), 108.8 (2*C*=C=CH_2-*2isom*), 81.3 (2C=C=*C*H_2), 81.2 (2C=C=*C*H_2), 69.2 (2OCH_2-*2isom*), 67.4 (2CHOH), 67.4 (2CHOH).
IR ($CHCl_3$)	3380 (OH), 1938 (=·=), 1243 (C-O) cm^{-1}.

Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{32}H_{28}O_4Cl_2$: 546.1344 Experimental: 546.1365

Bis-α-alenol (+)-84d



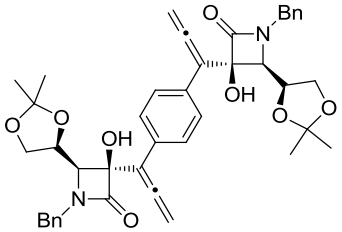
A partir de 100 mg (0.34 mmol) de la cetona (+)-**30** se obtuvieron 61 mg (48%) del compuesto (+)-**84d** como un sólido marrón por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 4:1).

PF: 128 – 129 ºC

$[\alpha]_D$ = +19.0 (*c* 0.3, $CHCl_3$).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	1.35 (s, 6H, CH_3), 1.46 (s, 6H, CH_3), 3.78 (s, 6H, OCH_3), 4.26 (dd, 2H, *J* = 8.9, 6.7 Hz, OC*H*H), 4.40 (d, 2H, *J* = 7.0 Hz, H4), 4.51 (m, 4H, OCH + OCH*H*), 5.27 (s, 4H, C=C=CH_2), 6.82 (d, 4H, *J* = 9.1 Hz, PMP), 7.56 (d, 4H, *J* = 9.0 Hz, PMP), 7.63 (s, 4H, Ph).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	208.1 (2C=*C*=CH_2), 166.2 (2C=O), 156.7 (2OC^{4ario}), 131.9 (2C^{4ario} Ar), 130.7 (2C^{4ario} Ar), 128.5 (4CH Ph), 120.2 (4CH PMP), 114.0 (4CH PMP), 109.8 (2C^{4ario}-*acetónido*), 105.7 (2 *C*=C=CH_2), 84.2 (2C^{4ario}-OH), 80.9 (2C=C=*C*H_2), 76.5 (2OCH), 66.8 (2CH_2O), 66.6 (2N-C-H4), 55.4 (2OCH_3), 26.4 (2CH_3), 25.2 (2CH_3).
IR ($CHCl_3$)	3321 (OH), 1955 (=·=), 1740 (C=O), 1198 (C-O) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{42}H_{44}N_2O_{10}$: 736.2996 Experimental: 736.3000

Bis-α-alenol (–)-84e

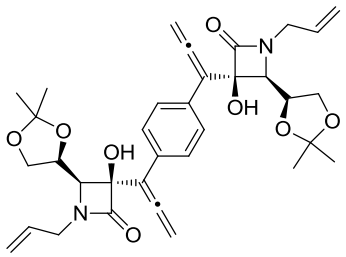


A partir de 250 mg (0.91 mmol) de la cetona (–)-**83a** se obtuvieron 333 mg (52%) del compuesto (–)-**84e** como un aceite amarillo por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 5:1).

$[\alpha]_D$ = –55.1 (*c* 0.5, $CHCl_3$).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	1.35 (s, 6H, CH_3), 1.37 (s, 6H, CH_3), 3.64 (dd, 2H, *J* = 9.7, 6.7 Hz, OC*H*H), 3.68 (d, 2H, *J* = 6.7 Hz, H4), 4.14 (dd, 4H, *J* = 8.9, 7.0 Hz, OCH*H*), 4.15 (d, 2H, *J* = 14.8 Hz, NC*H*H), 4.47 (dt, 2H, *J* = 6.7, 5.4 Hz, OCH), 4.91 (d, 2H, *J* = 14.8 Hz, NCH*H*), 5.06 (d, 2H, *J* = 12.5 Hz, =·=C*H*H), 5.15 (d, 2H, *J* = 12.5 Hz, =·=CH*H*), 7.21 (m, 10H, Ph), 7.53 (s, 4H, Ph).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	207.5 (2C=*C*=CH_2), 169.9 (2C=O), 135.2 (2C^{4ario} Ar), 131.9 (2C^{4ario} Ar), 128.6 (4CH Ph), 128.5 (4CH Ph), 128.4 (4CH Ph), 127.6 (2CH Ph), 109.9 (2C^{4ario}-*acetónido*), 105.2 (2 *C*=C=CH_2), 84.9 (2C^{4ario}OH), 80.5 (2C=C=*C*H_2), 75.8 (2OCH), 66.6 (2CH_2O), 64.4 (2N-C-H4), 44.8 (2NCH_2), 26.4 (2CH_3), 25.0 (2CH_3).
IR ($CHCl_3$)	3316 (OH), 1937 (=·=), 1732 (C=O), 1211 (C-O) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{42}H_{44}N_2O_8$: 704.3098 Experimental: 704.3096

Bis-α-alenol (+)-84f

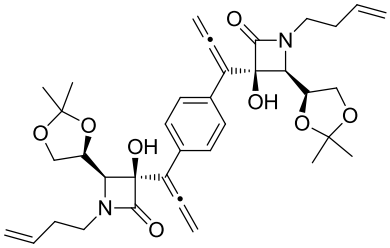


A partir de 211.6 mg (0.94 mmol) de la 3-oxo-β-lactama (–)-**83b**, se obtuvieron 360 mg (63%) del compuesto (+)-**84f** como un aceite amarillo por cromatografía en columna (hexano:AcOEt, 2:1 → 1:1).

$[\alpha]_D$ = +79.7 (*c* 0.7, $CHCl_3$).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	1.35 (s, 6H, CH_3), 1.41 (s, 6H, CH_3), 3.68 (m, 4H, NCH_2), 3.83 (d, 2H, *J* = 7.2 Hz, H4), 4.18 (m, 4H, CH_2O), 4.20 (dd, 2H, *J* = 12.6, 6.8 Hz, OCH), 4.62 (s, 2H, OH), 5.17 (m, 4H, CH=C*H*$_2$) 5.20 (s, 4H, C=C=C*H*$_2$), 5.61 (m, 2H, C*H*=CHH), 7.56 (s, 4H, Ph).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	207.7 (2C=*C*=CH_2), 168.9 (2C=O), 132.1 (2C^{4ario} Ar), 131.4 (2*C*H=CH_2), 128.5 (4CH Ph), 118.4 (2CH=*C*H_2), 109.8 (2C^{4ario}-*acetónido*), 105.6 (2 *C*=C=CH_2), 84.8 (2C^{4ario}OH), 80.4 (2C=C=*C*H_2), 76.1 (2OCH), 66.7 (2CH_2O), 65.2 (2N-C-H4), 45.5 (2NCH_2), 26.6 (2CH_3), 25.1 (2CH_3).
IR ($CHCl_3$)	3329 (OH), 1943 (=·=), 1727(C=O), 1210 (C-O) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{34}H_{40}N_2O_8$: 604.2785 Experimental: 604.2798

Bis-α-alenol (–)-84g

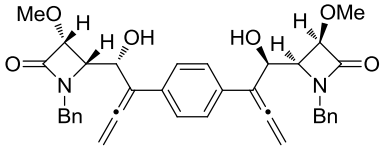


A partir de 1 g (4.35 mmol) de 3-oxo-β-lactama (–)-**83c** se obtuvieron 594 mg (45%) del compuesto (–)-**84g** como un aceite amarillo por purificación en columna de cromatografía (Hexano:AcOEt, 5:1).

$[\alpha]_D$ = –14.9 (*c* 0.57, $CHCl_3$).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	1.36 (s, 6H, 2CH_3), 1.44 (s, 6H, 2CH_3), 2.34 (m, 4H, 2C*H*$_2$-CH=CH_2), 3.24 (dt, 2H, *J* = 13.8, 6.6 Hz, 2NC*H*H), 3.59 (m, 2H, 2NCH*H*), 3.67 (dd, 2H, *J* = 8.5, 5.9 Hz, 2OC*H*H), 3.83 (d, 2H, *J* = 7.7 Hz, 2H4), 4.19 (dd, 2H, *J* = 8.8, 6.8 Hz, 2OCH*H*), 4.42 (dd, 2H, *J* = 13.8, 6.6 Hz, 2OCH), 4.46 (s ancho, 2H, OH), 5.04 (m, 4H, 2CH=C*H*$_2$), 5.20 (s, 4H, 2C=C=CH_2), 5.70 (ddt, 2H, *J* = 16.9, 10.2, 6.7 Hz, 2C*H*=CH_2), 7.56 (s, 4H, Ph).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	207.7 (2C=*C*=CH_2), 168.9 (2C=O), 134.9 (2*C*H=CH_2), 132.0 (2C^{4ario} Ar), 128.5 (4CH Ph), 117.0 (2CH=*C*H$_2$), 109.6 (2C^{4ario}-*acetónido*), 105.6 (2*C*=C=CH_2), 84.4 (2C^{4ario}-OH), 80.3 (2C=C=*C*H$_2$), 76.4 (2OCH), 66.8 (2OCH_2), 65.5 (2N-C-H4), 40.4 (2NCH_2), 31.7 (2*C*H$_2$-CH=CH_2), 26.6 (2CH_3), 25.1 (2CH_3).
IR ($CHCl_3$)	3308 (OH), 1938 (C=C=C), 1733 (C=O), 1067 (C-O-C) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{36}H_{44}N_2O_8$: 632.3098 Experimental: 632.3100

Bis-α-alenol (+)-84h



A partir de 140 mg (0.89 mmol) del aldehído (+)-**6a** se obtuvieron 140 mg (53%) del compuesto (+)-**84h** como un aceite amarillento por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 3:1).

$[\alpha]_D$ = +10.8 (*c* 0.5, $CHCl_3$).

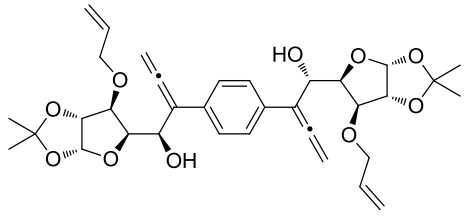
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	3.53 (s, 6H, OCH_3), 3.91 (dd, 2H, *J* = 6.0, 5.0 Hz, H3), 4.32 (d, 2H, *J* = 15.1 Hz, NC*H*H), 4.46 (d, 2H, *J* = 4.8 Hz, H4), 4.80 (d, 2H, J = 15.1 Hz, NCH*H*), 4.90 (s ancho, 2H, C*H*OH), 5.17 (t, 4H, *J* = 1.9 Hz, =·=CH_2), 7.28 (m, 10H, Ph), 7.30 (s, 4H, Ph).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	207.6 (2=·=), 167.9 (2C=O), 135.8 (2C^{4rio} Ar), 132.9 (2C^{4rio} Ar), 128.7 (4CH Ph), 128.1 (4CH Ph), 127.6 (2CH Ph), 126.9 (4CH Ph), 106.6 (*C*=·=), 83.6 (C-H3), 80.8 (=·=CH_2), 68.9 (OCH), 60.4 (C-H4), 59.7 (OCH_3), 45.5 (NCH_2).
IR ($CHCl_3$)	3364 (OH), 1952 (=·=), 1747 (C=O) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{36}H_{36}N2O_6$: 592.2573 Experimental: 592.2569

- ***Síntesis del bis-α-alenol de la acetónido-D-glucosa***

A partir de 0.5 g (2.2 mmol) del aldehído (–)-**78**, se obtuvieron 182 mg (26%) del compuesto menos polar (asimétrico) *sin/anti* (–)-**84c** y 146 mg (22%) del compuesto más polar (simétrico) *anti/anti* **(–)-84c** por purificación en columna de cromatografía sobre gel de sílice (Hexano:AcOEt, 3:1 → 1:1).

Bis-α-alenol *sin/anti* **(–)-84c**



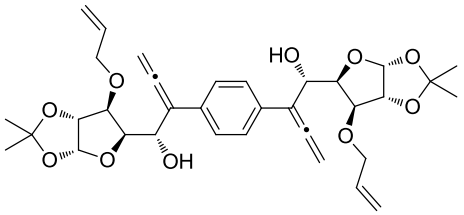
Aceite amarillo.

$[\alpha]_D$ = –27.7 (*c* 0.79, $CHCl_3$).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	1.31 (s, 3H, CH_3), 1.33 (s, 3H, CH_3), 1.42 (s, 3H, CH_3), 1.50 (s, 3H, CH_3), 2.65 (s-*ancho*, 1H, OH), 3.28 (s-*ancho*, 1H, OH) 3.73 (m, 1H, OC*H*H), 3.89 (d, 1H, *J* = 3.3 Hz, *alil*-OCH-*THF*), 4.00 (m, 1H, OCH*H*), 4.14 (d, 1H, *J* = 3.4 Hz, *alil*-OCH-*THF*), 4.33 (dd, 1H, *J* = 5.8, 3.4 Hz, OCH-*THF*), 4.41 (dd, 1H, *J* = 8.1, 3.2 Hz, OCH-*THF*), 4.57 (d, 2H, *J* = 3.6 Hz, OCH-*acetónido*), 4.94 (m, 1H, HOC*H*), 5.14 (m, 2H, CH=CH_2), 5.28 (m, 4H, 2C=C=CH_2), 5.35 (m, 2H, CH=CH_2), 5.61 (m, 1H, C*H*=CH_2), 5.91 (m, 1H, C*H*=CH_2), 5.99 (d, 1H, J = 5.9 Hz, O-CH-O-*acetónido*), 6.00 (d, 1H, *J* = 3.6 Hz, O-CH-O-*acetónido*), 7.43 (m, 4H, Ph).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	208.5 (C=*C*=CH_2), 208.2 (C=*C*=CH_2), 133.6 (*C*H=CH_2), 133.4 (*C*H=CH_2), 133.3 (C^{4ario} Ph), 133.1 (C^{4ario} Ph), 126.8 (2CH Ph), 126.4 (2CH Ar), 118.3 (CH=*C*H_2), 118.1 (CH=*C*H_2), 112.0 (C^{4ario}-*acetónido*), 111.7 (C^{4ario}-*acetónido*), 105.3 (*C*=C=CH_2), 105.0 (O-CH-O-*acetónido*), 104.9 (*C*=C=CH_2), 104.9 (O-CH-O-*acetónido*), 83.1 (OCH-*acetónido*), 82.9 (OCH-*acetónido*), 82.6 (2*alil*-OCH-*THF*), 81.9 (OCH-*THF*), 81.3 (OCH-*THF*), 80.9 (C=C=*C*H_2), 80.7 (C=C=*C*H_2), 71.1 (2OCH_2), 68.4 (HOCH), 68.2 (HOCH), 26.9 (CH_3), 26.8 (CH_3), 26.4 (CH_3), 26.3 (CH_3).

IR ($CHCl_3$)	3471 (OH), 1937 (C=C=C), 1073, 1016 (C-O-C) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{34}H_{42}O_{10}$: 610.2778 Experimental: 610.2789

Bis-α-alenol *anti/anti* **(–)-84c**



Aceite amarillo

$[\alpha]_D$ = –28.9 (*c* 0.97, $CHCl_3$).

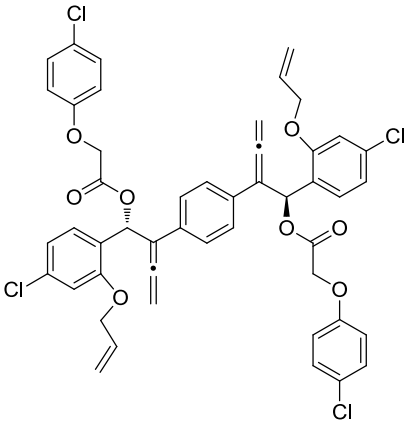
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	1.33 (s, 6H, 2CH_3), 1.50 (s, 6H, 2CH_3), 2.64 (s-*ancho*, 2H, 2OH), 3.74 (ddt, 2H, *J* = 12.5, 6.3, 1.2 Hz, 2OC*H*H), 3.89 (d, 2H, *J* =3.3 Hz, 2*alil*-OCH-*THF*), 3.99 (ddt, 2H, *J* = 12.5, 5.3, 1.3 Hz, 2OCH*H*), 4.41 (dd, 2H, *J* = 8.1, 3.3 Hz, 2OCH-*THF*), 4.57 (d, 2H, *J* = 3.7 Hz, 2OCH-*acetónido*), 4.96 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz, 2C*H*OH), 5.13 (m, 4H, 2CH=CH_2), 5.22 (dd, 2H, *J* = 12.4, 1.2 Hz, 2C=C=C*H*H), 5.32 (dd, 2H, *J* = 12.4, 0.9 Hz, 2C=C=CH*H*), 5.63 (m, 2H, 2C*H*=CH_2), 5.99 (d, 2H, *J* = 3.7 Hz, 2O-CH-O-*acetónido*), 7.47 (s, 4H, Ph).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	208.4 (2=·=), 133.6 (2*C*H=CH_2), 133.3 (2C^{4ario} Ph), 126.8 (4CH Ph), 118.1 (2CH=*C*H_2), 112.0 (2 C^{4ario} *acetónido*), 105.3 (2*C*=·=CH_2), 104.9 (2O-CH-O-*acetónido*), 82.9 (2OCH *acetónido*), 82.6 (2*alil*-OCH-*THF*), 81.3 (2OCH-*THF*), 80.6 (2=·=*C*H_2), 71.1 (2OCH_2), 68.3 (2HOCH), 26.9 (2CH_3), 26.4 (2CH_3).
IR ($CHCl_3$)	3473 (OH), 1937 (C=C=C), 1073, 1015 (C-O-C) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{34}H_{42}O_{10}$: 610.2778 Experimental: 610.2780

I.3.6.3. PROTECCIÓN DEL BIS-α-ALENOL 84b

Sobre una disolución del bis-α-alenol **84b** (1.0 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadieron sucesivamente trietilamina (3.0 mmol), dimetilaminopiridina (0.05 mmol) y finalmente el cloruro de (*p*-clorofenoxi)acetilo (1.2 mmol). La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de argón hasta desaparición del material de partida (c.c.f.). La fase orgánica se lavó varias veces con agua y se secó sobre $MgSO_4$. El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice.

A partir de 402 mg (0.73 mmol) del bis-alenol **84b**, se obtuvieron 172 mg (27%) del compuesto más polar **87** y 213 mg (33%) de la mezcla del compuesto más polar **87** y el menos polar **88** por purificación en columna de cromatografía (Hexano:AcOEt, 9:1) y posterior cristalización fraccionada.

Bis-éster α-alénico 87

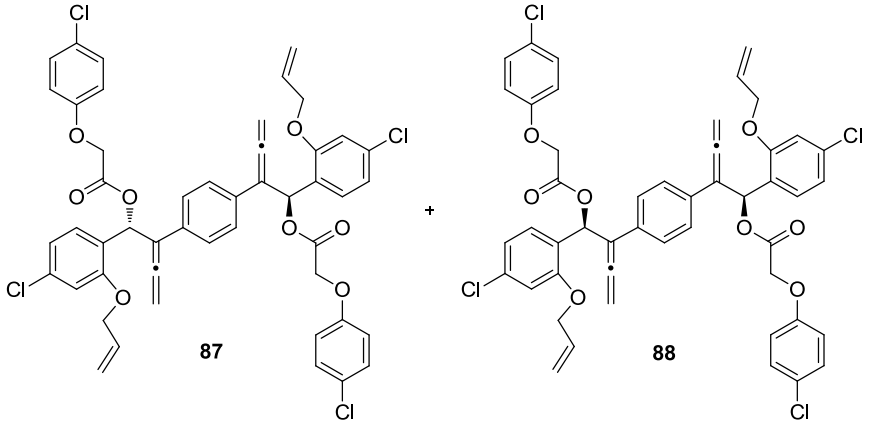


Sólido blanco.

PF: 164 – 166°C.

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	4.55 (d, 4H, *J* = 4.9 Hz, OCH_2-*alilo*), 4.62 (d, 4H, *J* = 1.3 Hz, OCH_2CO), 5.16 (d, 4H, J = 2.4 Hz, C=C=CH_2), 5.22 (dc, 2H, *J* = 10.7, 1.3 Hz, CH=CH*H*), 5.34 (dt, 2H, *J* = 17.2, 1.5 Hz, CH=C*H*H), 5.95 (ddt, 2H, *J* = 17.3, 10.3, 5.0 Hz, C*H*=CHH), 6.76 (d, 4H, *J* = 9.0 Hz, Ar), 6.80 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, Ar), 7.19 (d, 4H, *J* = 8.9 Hz, Ar), 7.21 (m, 2H, Ar), 7.28 (m, 4H, 1H Ar + OCH), 7.29 (s, 4H, Ph).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	209.2 (2C=*C*=CH_2), 167.6 (2C=O), 156.3 (2OC^{4ario}), 154.2 (2OC^{4ario}), 132.5 (2*C*H=CH_2 + 2C^{4ario} Ar), 129.4 (4CH Ar), 129.3 (2CH Ar), 128.2 (2C^{4ario} Ar), 128.0 (2CH Ar), 126.7 (2C^{4ario} Ar), 126.6 (4CH Ar), 125.7 (2C^{4ario} Ar), 117.6 (2CH=*C*H_2), 116.0 (4CH Ar), 113.3 (2CH Ar), 105.9 (2*C*=C=CH_2), 81.3 (2C=C=*C*H_2), 69.3 (2OCH_2), 68.0 (2OCH), 65.5 (2OCH_2).
IR ($CHCl_3$)	1941 (C=C=C), 1762 (C=O), 1174 (C-O-*éster*) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{48}H_{38}O_8Cl_4$: 882.1321 Experimental: 882.1341

Mezcla de bis-ésteres α-alénicos 87 y 88



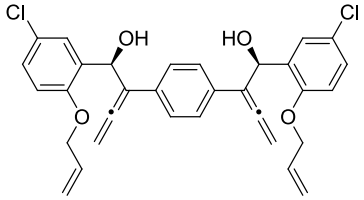
Aceite incoloro.

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	4.55 (d, 4H, *J* = 3.9 Hz, OCH_2-*alilo-2 isóm*), 4.62 (s, 4H, OCH_2CO-*2 isóm*), 5.16 (d, 4H, J = 2.4 Hz, C=C=CH_2-*2 isóm*), 5.23 (m, 2H, CH=CH*H-2 isóm*), 5.34 (m, 2H, CH=C*H*H-*2 isóm*), 5.95 (m, 2H, C*H*=CHH-*2 isóm*), 6.76 (d, 4H, *J* = 9.0 Hz, Ar-*2 isóm*), 6.80 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, Ar-*2 isóm*), 7.19 (d, 4H, *J* = 8.8 Hz, Ar-*2 isóm*), 7.21 (m, 2H, Ar-*2 isóm*), 7.28 (m, 4H, 1H Ar + OCH-*2 isóm*), 7.29 (s, 4H, Ph-*2 isóm*).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	209.1 (2C=*C*=CH_2-*2 isóm*), 167.6 (2C=O-*2 isóm*), 156.3 (2OC^{4ario}-*2 isóm*), 154.2 (2OC^{4ario}), 154.2 (2OC^{4ario}), 132.5 (2*C*H=CH_2 + 2C^{4ario} Ar-*2 isóm*), 129.6 (2CH Ar-*2 isóm*), 129.4 (4CH Ar-*2 isóm*), 128.2 (2C^{4ario} Ar-*2 isóm*), 128.0 (2CH Ar), 128.0 (2CH Ar), 126.7 (2C^{4ario} Ar-*2 isóm*), 126.6 (4CH Ar-*2 isóm*), 125.7 (2C^{4ario} Ar-*2 isóm*), 117.6 (2CH=*C*H_2), 117.6 (2CH=*C*H_2), 116.0 (4CH Ar), 115.9 (4CH Ar), 113.3 (2CH Ar-*2 isóm*), 105.9 (2*C*=C=CH_2-*2 isóm*), 81.3 (2C=C=*C*H_2-*2 isóm*), 69.3 (2OCH_2-*2 isóm*), 68.0 (2OCH), 67.9 (2OCH), 65.5 (2OCH_2-*2 isóm*).
IR ($CHCl_3$)	1941 (C=C=C), 1761 (C=O), 1172 (C-O-*éster*) cm^{-1}.

I.3.6.4. DESPROTECCIÓN DEL BIS-α-ALENOL 87

Sobre una disolución del bis-alenol protegido **87** (1 mmol) enfriada a 0°C en metanol (10 ml) se añadió metóxido sódico sólido (2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0ºC. Tras 30 min se eliminó el metanol a vacío. A la disolución resultante se le añadió agua, se extrajo con AcOEt, se secó la fase orgánica sobre $MgSO_4$ y se eliminó el disolvente a vacío. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice.

Bis-α-alenol 85



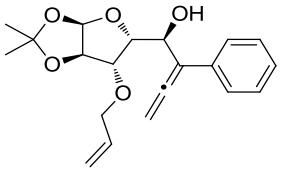
A partir de 172 mg (0.19 mmol) del éster α-alénico **87** se obtuvieron 82 mg (77%) del compuesto **85** como un aceite amarillo por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 9:1 → 4:1).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	4.56 (dt, 4H, *J* = 5.1, 1.5 Hz, OCH_2), 5.18 (cd, 4H, J = 12.3, 2.6 Hz, C=C=CH_2), 5.27 (dt, 2H, *J* = 10.5, 1.2 Hz, CH=CH*H*), 5.37 (dt, 2H, *J* = 17.3, 1.4 Hz, CH=C*H*H), 6.00 (m, 4H, C*H*=CHH + C*H*OH), 6.80 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, Ar), 7.18 (dd, 2H, *J* = 8.7, 2.6 Hz, Ar), 7.35 (d, 2H, *J* = 2.6 Hz, Ar), 7.36 (s, 4H, Ph).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	208.0 (2C=*C*=CH_2), 154.5 (2OC^{4ario}), 132.9 (C^{4ario} Ar), 132.6 (2*C*H=CH_2) 132.3 (2*C*^{4ario} Ar), 128.5 (2CH Ar), 127.9 (2CH Ar), 126.8 (4CH Ar), 125.9 (C^{4ario} Ar), 117.8 (2CH=*C*H_2), 113.3 (2CH Ar), 109.0 (2*C*=C=CH_2), 81.2 (2C=C=*C*H_2), 69.4 (2OCH_2), 67.5 (2CHOH).
IR ($CHCl_3$)	3243 (OH), 1938 (=·=), 1241 (C-O) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{32}H_{28}O_4Cl_2$: 546.1344 Experimental: 546.1365

I.3.6.5 SÍNTESIS DEL α-ALENOL 89

Sobre una disolución de aldehído (–)-**78** (1 mmol) en una mezcla THF/NH_4Cl (sat.) (1:5) (1.9 ml THF/mmol) se añadió indio (6 mmol) y finalmente el bromuro propargílico **31** (1 mmol) a 0ºC. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que la reacción se completó (c.c.f). Entonces, se extrajo con AcOEt, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice.

α-Alenol (–)-89



A partir de 210 mg (0.95 mmol) del aldehído (–)-**78**, se obtuvieron 190 mg (60%) del compuesto (–)-**89** como un aceite amarillo por purificación en columna de cromatografía (Hexano:AcOEt, 7:1).

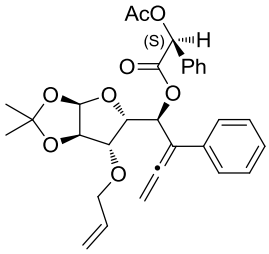
$[\alpha]_D$ = –17 (*c* 0.37, $CHCl_3$).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	1.34 (s, 3H, CH_3), 1.50 (s, 3H, CH_3), 2.63 (s-*ancho*, 1H, OH), 3.73 (ddt, 1H, *J* = 12.5, 6.2, 1.2 Hz, OC*H*H), 3.90 (d, 1H, *J* =3.3 Hz, *alil*-OCH-*THF*), 3.99 (ddt, 1H, *J* = 12.5, 5.4, 1.3 Hz, OCH*H*), 4.42 (dd, 1H, *J* = 8.1, 3.3 Hz, OCH-*THF*), 4.57 (d, 1H, *J* = 3.7 Hz, OCH-*acetónido*), 4.97 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz, HOC*H*), 5.11 (m, 1H, CH=CH*H*), 5.16 (m, 1H, CH=C*H*H), 5.22 (dd, 1H, *J* = 12.4, 1.3 Hz, C=C=C*H*H), 5.31 (dd, 1H, *J* = 12.4, 1.1 Hz, C=C=CH*H*), 5.63 (m, 1H, C*H*=CHH), 6.00 (d, 1H, *J* = 3.7 Hz, O-CH-O-*acetónido*), 7.24 (m, 1H, Ph), 7.34 (m, 2H, Ph), 7.51 (m, 2H, Ph).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	208.4 (C=*C*=CH_2), 134.5 (C^{4ario} Ph), 133.7 (*C*H=CH_2), 128.5 (2CH Ph) 127.1 (CH Ph), 126.7 (2CH Ph), 118.0 (CH=*C*H_2), 112.0 (C^{4ario}-*acetónido*), 105.7 (*C*=C=CH_2), 105.0 (O-CH-O-*acetónido*), 82.9 (OCH-*acetónido*), 82.7 (*alil*-OCH-*THF*), 81.5 (OCH-*THF*), 80.3 (C=C=*C*H_2), 71.1 (OCH_2), 68.5 (HOCH), 26.9 (CH_3), 26.4 (CH_3).
IR ($CHCl_3$)	3441 (OH), 1941 (C=C=C), 1076, 1018 (C-O-C) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{20}H_{24}O_5$: 344.1624 Experimental: 344.1616

I.3.6.6 SÍNTESIS DE MANDELATOS (+)-90 y (–)-91

Sobre una disolución enfriada a 0ºC del α-alenol (–)-**89** (1 mmol) en diclorometano (11.1 ml) se añadieron sucesivamente el ácido (*S*)-*O*-acetilmandélico (1.1 mmol), o bien, el ácido (*R*)-*O*-acetilmandélico (1.1 mmol), una cantidad catalítica de DMAP y una disolución de DCC (2 mmol) en diclorometano (2.77 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta desaparición del material de partida (c.c.f.). Al terminar, se eliminó el disolvente a presión reducida, se añadió éter dietilico y se filtró. El filtrado obtenido se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice.

(S)-Mandelato (+)-90

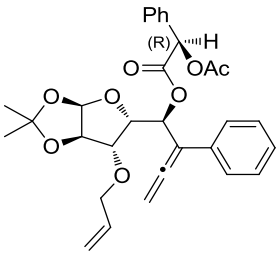


A partir de 130 mg (0.37 mmol) del alenol (–)-**89**, se obtuvieron 192 mg (100%) del compuesto (+)-**90** como un aceite incoloro por purificación en columna de cromatografía (Hexano:AcOEt, 5:1).

$[\alpha]_D$ = +21.6 (*c* 1.03, $CHCl_3$).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	1.27 (s, 3H, CH_3), 1.40 (s, 3H, CH_3), 2.14 (s, 3H, CH_3CO), 3.35 (ddt, 1H, *J* = 12.3, 5.9, 1.2 Hz, OC*H*H), 3.71 (ddt, 1H, J = 12.4, 5.5, 1.2 Hz, OCH*H*), 3.72 (d, 1H, *J* =3.6 Hz, *alil*-OCH-*THF*), 4.27 (d, 1H, *J* = 3.8 Hz, OCH-*acetónido*), 4.36 (dd, 1H, *J* = 8.4, 3.7 Hz, OCH-*THF*), 4.98 (m, 1H, CH=C*H*H), 5.03 (m, 1H, CH=CH*H*), 5.19 (d, 1H, *J* = 12.6 Hz, C=C=C*H*H), 5.26 (d, 1H, *J* = 12.6 Hz, C=C=C*H*H), 5.39 (ddt, 1H, *J* = 17.3, 10.3, 5.6 Hz, C*H*=CHH), 5.82 (d, 1H, *J* = 3.8 Hz, O-CH-O-*acetónido*), 5.99 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz, CH-OCO), 6.00 (s, 1H, CH-*mandelato*), 7.34 (m, 10H, Ph).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	209.6 (=·=), 170.0 (C=O), 167.9 (C=O), 133.8 (C^{4ario} Ph), 133.7 (C^{4ario} Ph), 133.6 (*C*H=CH_2), 128.9 (CH Ph), 128.5 (4CH Ph), 127.9 (2CH Ph), 127.3 (CH Ph), 126.8 (2CH Ph), 117.5 (CH=*C*H_2), 111.9 (C^{4ario} *acetónido*), 105.2 (O-CH-O *acetónido*), 104.3 (*C*=·=CH_2), 82.2 (OCH-*acetónido*), 81.5 (*alil*-OCH-*THF*), 81.2 (OCH-*THF*), 80.8 (=·=*C*H_2), 74.4 (CH *mandelato*), 72.0 (*C*H-OCO), 70.7 (OCH_2), 27.0 (CH_3), 26.5 (CH_3), 20.6 (CH_3CO).
IR ($CHCl_3$)	1941 (C=C=C), 1750 (C=O), 1222, 1170 (C-O-*éster*), 1074, 1041 (C-O-C) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{30}H_{32}O_8$: 520.2097 Experimental: 520.2105

(R)-Mandelato (–)-91



A partir de 64 mg (0.19 mmol) del alenol (–)-**89**, se obtuvieron 67 mg (70%) del compuesto (–)-**91** como un aceite incoloro por purificación en columna de cromatografía (Hexano:AcOEt, 5:1).

$[\alpha]_D$ = –22.2 (*c* 1.8, $CHCl_3$).

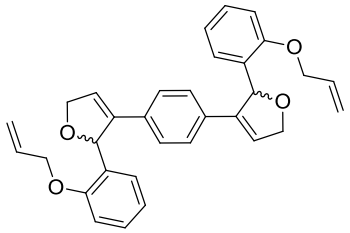
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	1.32 (s, 3H, CH_3), 1.51 (s, 3H, CH_3), 2.16 (s, 3H, CH_3CO), 3.29 (ddt, 1H, *J* = 12.2, 5.8, 1.3 Hz, OC*H*H), 3.70 (d, 1H, *J* =3.5 Hz, *alil*-OCH-*THF*), 3.72 (ddt, 1H, *J* = 12.3, 5.7, 1.2 Hz, OCH*H*), 4.40 (dd, 1H, *J* = 9.0, 3.3 Hz, OCH-*THF*), 4.49 (d, 1H, *J* = 3.8 Hz, OCH-*acetónido*), 4.57 (d, 1H, *J* = 12.6 Hz, C=C=C*H*H), 4.97 (d, 1H, *J* = 12.6 Hz, C=C=CH*H*), 5.03 (m, 2H, CH=C*HH*), 5.37 (ddt, 1H, *J* = 17.2, 10.2, 5.7 Hz, C*H*=CHH), 5.97 (d, 1H, *J* = 3.8 Hz, O-CH-O-*acetónido*), 6.06 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz, CH-OCO), 6.12 (s, 1H, CH-*mandelato*), 7.31 (m, 10H, Ph).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	209.5 (=·=), 169.8 (C=O), 167.9 (C=O), 134.0 (C^{4ario} Ph), 133.8 (C^{4ario} Ph), 133.6 (*C*H=CH_2), 128.9 (CH Ph), 128.6 (2CH Ph) 128.4 (2CH Ph), 128.2 (2CH Ph), 127.2 (CH), 126.9 (2CH Ph), 117.4 (CH=*C*H_2), 111.7 (C^{4ario} *acetónido*), 105.4 (*C*=·=CH_2), 104.5 (O-CH-O-*acetónido*), 81.8 (OCH-*acetónido*), 81.5 (*alil*-OCH-*THF*), 81.3 (OCH-*THF*), 80.0 (=·=*C*H_2), 74.1 (CH-*mandelato*), 72.1 (*C*H-OOC), 70.6 (OCH_2), 26.8 (CH_3), 26.3 (CH_3), 20.7 (CH_3CO).
IR ($CHCl_3$)	1941 (C=C=C), 1750 (C=O), 1220, 1171 (C-O-*ester*), 1074, 1042 (C-O-C) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{30}H_{32}O_8$: 520.2097 Experimental: 520.2097

I.3.6.7. SÍNTESIS DE LOS BIS-DIHIDROFURANOS 92 POR CICLACIÓN CON ORO

Sobre una disolución del bis-α-alenol correspondiente (1 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió el catalizador $AuCl_3$ (0.05 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente y en atmósfera de argón durante 2 h. Al finalizar, la reacción se filtró sobre celita con placa filtrante y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice.

Bis-dihidrofurano 92a



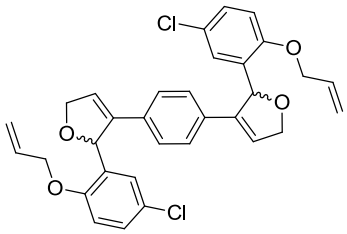
A partir de 152 mg (0.31 mmol) del bis-α-alenol **84a** se obtuvieron 83 mg (47%) de la mezcla de compuestos **92a** como un sólido amarillo por cromatografía (hexano:AcOEt, 6:1).

PF: 154 – 155 ºC.

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	4.53 (m, 4H, OCH_2-*2isom*), 4.81 (m, 4H, OCH_2-*dihidrofurano-2isom*), 5.20 (m, 2H, CH=CH*H-2isom*), 5.35 (m, 2H, CH=C*H*H-*2isom*), 6.01 (m, 2H, C*H*=CHH-*2isom*), 6.33 (m, 2H, CH=C-*dihidrofurano-2isom*), 6.55 (m, 2H, CH-*dihidrofurano-2isom*), 6.79 (m, 4H, Ar-*2isom*), 7.10 (m, 4H, Ar-*2isom*), 7.10 (s, 4H, Ph-*2isom*).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	156.1 (2C^{4ario}O-*2isom*), 140.6 (2C^{4ario}-*dihidrofurano*), 140.5 (2C^{4ario}-*dihidrofurano*) 133.3 (2*C*H=CH_2-*2isom*) 132.0 (2C^{4ario} Ph), 131.9 (2C^{4ario} Ph), 129.2 (2C^{4ario} Ar), 129.2 (2=CH-*dihidrofurano*), 129.2 (2C^{4ario} Ar), 129.1 (2=CH-*dihidrofurano*), 128.6 (2CH Ar), 128.5 (2CH Ar), 126.4 (4CH Ph), 126.4 (4CH Ph), 122.8 (2CH Ar), 122.7 (2CH Ar), 121.1 (2CH Ar-*2isom*), 117.3 (2CH=*C*H_2), 117.3 (2CH=*C*H_2), 112.4 (2CH Ar), 112.3 (2CH Ar), 80.9 (2OCH-*dihidrofurano*), 80.8 (2OCH-*dihidrofurano*), 75.2 (2OCH_2-*dihidrofurano-2isom*), 69.2 (2OCH_2), 69.2 (2OCH_2).
IR ($CHCl_3$)	1230 (C-O) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada $(M+H)^+$ para $C_{32}H_{30}O_4$: 478.2144 Experimental: 478.2143

Bis-dihidrofurano 92b

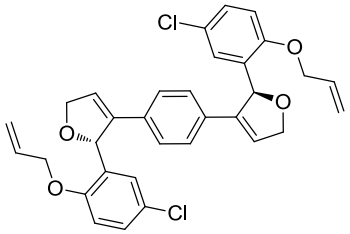


A partir de 190 mg (0.35 mmol) del bis-α-alenol **84b** se obtuvieron 136 mg (72%) de la mezcla de compuestos **92b** como un aceite incoloro por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 6:1).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	4.58 (m, 4H, OCH_2-*2isom*), 4.90 (m, 4H, OCH_2-*dihidrofurano-2isom*), 5.30 (m, 2H, CH=CH*H-2isom*), 5.42 (m, 2H, CH=C*H*H-*2isom*), 6.06 (m, 2H, C*H*=CHH-*2isom*), 6.40 (c, 2H, *J* = 1.9 Hz, CH=C-*dihidrofurano*), 6.43 (c, 2H, *J* = 1.9 Hz, CH=C-*dihidrofurano*), 6.59 (m, 1H, CH-*dihidrofurano-2isom*), 6.79 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, Ar), 6.80 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, Ar), 7.13 (m, 4H, Ar-*2isom*), 7.19 (s, 4H, Ph-*2isom*).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	154.5 (2C^{4ario}O-*2isom*), 140.4 (2C^{4ario}-*dihidrofurano*), 140.3 (2C^{4ario}-*dihidrofurano*), 132.8 (2*C*H=CH_2), 132.8 (2*C*H=CH_2), 131.9 (2C^{4ario} Ph), 131.8 (2C^{4ario} Ph), 131.3 (2C^{4ario} Ar), 131.2 (2C^{4ario} Ar), 129.0 (2=CH-*dihidrofurano*), 129.0 (2=CH-*dihidrofurano*), 128.4 (2CH Ar-*2isom*), 126.4 (4CH Ph), 126.4 (4CH Ph), 126.1 (2C^{4ario} Ar), 126.0 (2C^{4ario} Ar), 123.1 (2CH Ar), 123.0 (2CH Ar), 117.6 (2CH=*C*H_2-*2isom*), 113.7 (2CH Ar), 113.7 (2CH Ar), 80.4 (2OCH-*dihidrofurano*), 80.3 (2OCH-*dihidrofurano*), 75.4 (2OCH_2-*dihidrofurano-2isom*), 69.5 (2OCH_2), 69.5 (2OCH_2).
IR ($CHCl_3$)	1247 (C-O) cm^{-1}.

Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{32}H_{28}O_4Cl_2$: 546.1342 Experimental: 546.1365

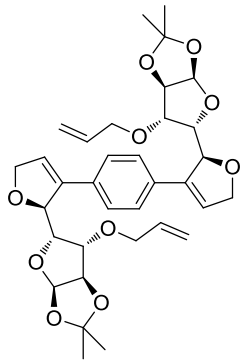
Bis-dihidrofurano 92c



A partir de 47 mg (0.09 mmol) del bis-α-alenol **85** se obtuvieron 28 mg (60%) del compuesto **92c** como un aceite incoloro por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 6:1).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	4.58 (m, 4H, OCH_2), 4.90 (m, 4H, OCH_2-*dihidrofurano*), 5.30 (dd, 2H, *J* = 10.5, 1.3 Hz, CH=CH*H*), 5.41 (dd, 2H, *J* = 17.3, 1.5 Hz, CH=C*H*H), 6.05 (m, 2H, C*H*=CHH), 6.40 (c, 2H, *J* = 1.8 Hz, CH=C-*dihidrofurano*), 6.59 (m, 2H, CH-*dihidrofuran*), 6.79 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, Ar), 7.13 (m, 4H, Ar), 7.18 (s, 4H, Ph).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	154.6 (2C^{4ario}O), 140.5 (2C^{4ario}-*dihidrofurano*), 132.9 (2*C*H=CH_2), 131.9 (2C^{4ario} Ph), 131.4 (2C^{4ario} Ar), 129.0 (2=CH-*dihidrofurano*), 128.5 (2CH Ar), 126.5 (4CH Ph), 126.1 (2C^{4ario} Ar), 123.2 (2CH Ar), 117.7 (2CH=*C*H_2), 113.7 (2CH Ar), 80.5 (2OCH), 75.4 (2OCH_2-*dihidrofurano*), 69.6 (2OCH_2).
IR ($CHCl_3$)	1247 (C-O) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{32}H_{28}O_4Cl_2$: 546.1342 Experimental: 546.1365

Bis-dihidrofurano (–)-92d

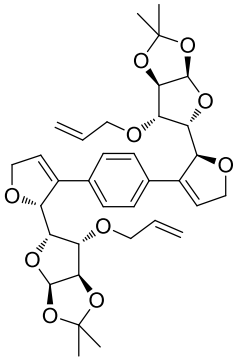


A partir de 60 mg (0.1 mmol) del bis-α-alenol *anti/anti* (–)-**84c** se obtuvieron 33 mg (61%) del compuesto (–)-**92d** como un aceite amarillo por purificación en columna de cromatografía (Hexano:AcOEt, 3:1).

$[\alpha]_D$ = –85.7 (*c* 1.6, $CHCl_3$).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	1.33 (s, 6H, $2CH_3$), 1.42 (s, 6H, $2CH_3$), 3.75 (ddt, 2H, *J* = 13.0, 5.6, 1.4 Hz, 2OC*H*H-*alilo*), 3.80 (dd, 2H, *J* = 5.5, 1.7 Hz, *alil*-OCH-*THF*), 4.12 (ddt, 2H, *J* = 13.0, 4.9, 1.5 Hz, 2OCH*H*-*alilo*), 4.33 (dd, 2H, *J* =5.4, 3.9 Hz, OCH-*THF*), 4.65 (dd, 2H, *J* = 4.2, 1.7 Hz, OCH-*acetónido*), 4.85 (m, 4H, =CHCH_2-*dihidrofurano*), 5.23 (dd, 2H, *J* = 10.5, 1.4 Hz, C=C*H*H-*alilo*), 5.34 (dd, 2H, *J* = 17.3, 1.6 Hz, C=CH*H*-*alilo*), 5.54 (m, 2H, OCH-*dihidrofurano*), 5.89 (d, 2H, *J* = 4.4 Hz, O-CH-O-*acetónido*), 5.92 (m, 2H, C*H*=CH_2), 6.16 (d, 2H, *J* = 1.7 Hz, C=CH-*dihidrofurano*), 7.31 (s, 4H, Ph).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	139.2 (2*C*=CH-*dihidrofurano*), 133.9 (2CH=*C*H_2), 132.9 (2 C^{4ario} Ph), 126.9 (4CH Ph), 124.9 (2*C*H=CH_2) 117.2 (2=*C*HCH_2-*dihidrofurano*), 112.6 (2 C^{4ario} *acetónido*), 105.2 (2O-CH-O-*acetónido*), 84.1 (2OCH-*dihidrofurano*), 83.7 (2OCH-*acetónido*), 82.9 (2*alil*-OCH-*THF*), 80.3 (2OCH-*THF*), 75.6 (2OCH_2-*dihidrofurano*), 70.7 (2OCH_2-*alilo*), 27.4 ($2CH_3$), 27.0 ($2CH_3$).
IR ($CHCl_3$)	1070, 1018 (C-O-C) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{34}H_{42}O_{10}$: 610.2778 Experimental: 610.2765

Bis-dihidrofurano (–)-92e

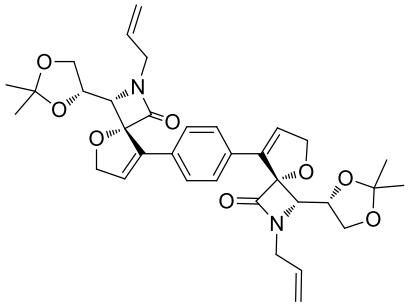


A partir de 65 mg (0.107 mmol) del bis-α-alenol *sin/anti* (–)-**84c** se obtuvieron 32 mg (50%) del compuesto (–)-**92e** como un aceite amarillo por purificación en columna de cromatografía (Hexano:AcOEt, 3:1).

$[\alpha]_D$ = –44.5 (*c* 1.26, $CHCl_3$).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	1.27 (s, 3H, CH_3), 1.32 (s, 3H, CH_3), 1.40 (s, 3H, CH_3), 1.43 (s, 3H, CH_3), 3.74 (dd, 1H, *J* = 5.3, 1.4 Hz, *alil*-OCH-*THF*), 3.75 (m, 1H, OC*H*H-*alilo*), 3.99 (d, 1H, *J* = 3.0 Hz, *alil*-OCH-*THF*), 4.07 (m, 1H, OCH*H*-*alilo*), 4.12 (dd, 1H, *J* = 8.3, 3.1 Hz, OC*H*H-*alilo*), 4.18 (m, 2H, OCH-*THF* + OCH*H*-*alilo*), 4.32 (t, 1H, *J* = 4.8 Hz, OCH-*THF*), 4.51 (d, 1H, *J* = 3.8 Hz, OCH-*acetónido*), 4.63 (dd, 1H, *J* = 4.1, 1.5 Hz, OCH-*acetónido*), 4.80 (m, 4H, 2=CHCH_2-*dihidrofurano*), 5.23 (m, 2H, C=C*H*H-*alilo*), 5.35 (m, 2H, C=CH*H*-*alilo*), 5.54 (m-*ancho*, 2H, 2OCH-*dihidrofurano*), 5.86 (d, 1H, *J* = 4.3 Hz, O-CH-O-*acetónido*), 5.90 (d, 1H, *J* = 4.0 Hz, O-CH-O-*acetónido*), 5.97 (m, 2H, 2C*H*=CH_2), 6.13 (d, 1H, *J* = 1.7 Hz, C=CH-*dihidrofurano*), 6.23 (d, 1H, *J* = 1.4 Hz, C=CH-*dihidrofurano*), 7.28 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz, Ph), 7.45 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, Ph).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	141.4 (*C*=CH-*dihidrofurano*), 139.5 (*C*=CH-*dihidrofurano*), 134.4 (=*C*HCH_2-*dihidrofurano*), 134.2 (=*C*HCH_2-*dihidrofurano*), 132.8 (C^{4ario} Ph), 132.6 (C^{4ario} Ph), 127.0 (2CH Ph), 126.6 (2CH Ph), 124.8 (*C*H=CH_2), 123.7 (*C*H=CH_2), 117.5 (CH=*C*H_2), 117.0 (CH=*C*H_2), 112.5 (C^{4ario} *acetónido*), 111.3 (C^{4ario} *acetónido*), 105.3 (O-CH-O-*acetónido*), 105.2 (O-CH-O-*acetónido*), 83.8 (OCH-*dihidrofurano*), 83.7 (OCH-*dihidrofurano*), 82.7 (OCH-*acetónido*), 82.4 (OCH-*acetónido*), 82.1 (*alil*-OCH-*THF*), 82.0 (*alil*-OCH-*THF*), 81.4 (OCH-*THF*), 80.5 (OCH-*THF*), 75.5 (OCH_2-*dihidrofurano*), 75.1 (OCH_2-*dihidrofurano*), 71.6 (OCH_2-*alilo*), 70.5 (OCH_2-*alilo*), 27.3 (CH_3), 27.0 (CH_3), 26.7 (CH_3), 26.1 (CH_3).
IR ($CHCl_3$)	1071, 1014 (C-O-C) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{34}H_{42}O_{10}$: 610.2778 Experimental: 610.2801

Bis-dihidrofurano (+)-92f



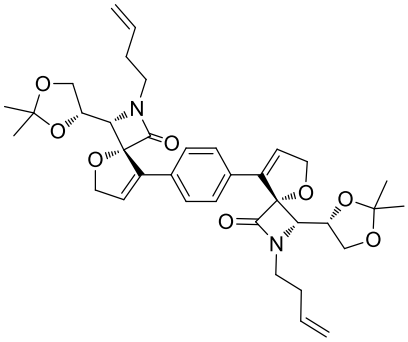
A partir de 86 mg (0.14 mmol) del bis-α-alenol (+)-**84f** se obtuvieron 60 mg (69%) del compuesto (+)-**92f** como un sólido beis por cromatografía (CH_2Cl_2:AcOEt, 9:1).

PF: 210 – 212 °C.

$[\alpha]_D$ = +31.3 (*c* 1.1, $CHCl_3$).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	1.32 (s, 6H, CH_3), 1.35 (s, 6H, CH_3), 3.48 (dd, 2H, *J* = 8.5, 5.6 Hz, OC*H*H-*acetónido*), 3.51 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz, H4), 3.80 (dd, 2H, *J* = 15.0, 7.2 Hz, NC*H*H), 4.14 (dd, 2H, *J* = 8.4, 6.9 Hz, OCH*H*-*acetónido*), 4.22 (dd, 2H, *J* = 15.0, 5.7 Hz, NCH*H*), 4.42 (m, 2H, OCH), 4.71 (dd, 2H, *J* = 14.2, 1.7 Hz, OC*H*H-*dihidrofurano*), 4.97 (dd, 2H, *J* = 14.2, 1.8 Hz, OCH*H*-*dihidrofurano*), 5.16 (m, 4H, CH=C*HH*), 5.69 (m, 2H, C*H*=CHH), 6.29 (t, 2H, *J* = 1.7 Hz, C=CH), 7.33 (s, 4H, Ph).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	168.1 (2C=O), 137.0 (2C^{4ario}-*dihidrofurano*), 131.9 (2C^{4ario} Ar), 130.7 (2*C*H=CH_2), 127.4 (4CH Ph), 127.3 (2=CH-*dihidrofurano*), 119.4 (2CH=*C*H_2), 109.8 (2C^{4ario}-*espiro*), 99.5 (2C^{4ario}-*acetónido*), 76.9 (2NCH), 76.1 (2CH_2-*dihidrofurano*), 66.3 (2CH_2O), 65.0 (2OCH-*acetónido*), 44.1 (2NCH_2), 26.7 (2CH_3), 24.8 (2CH_3).
IR ($CHCl_3$)	1741 (C=O), 1248 (C-O) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{34}H_{40}N_2O_8$: 604.2785 Experimental: 604.2791

Bis-dihidrofurano (+)-92g



A partir de 130 mg (0.107 mmol) del bis-α-alenol (–)-**84g** se obtuvieron 90 mg (70%) del compuesto (+)-**92g** como un sólido blanco por purificación en columna de cromatografía (Hexano:AcOEt, 3:1 → 1:1).

PF: 234 – 235 °C.

$[\alpha]_D$ = +21 (*c* 0.2, $CHCl_3$).

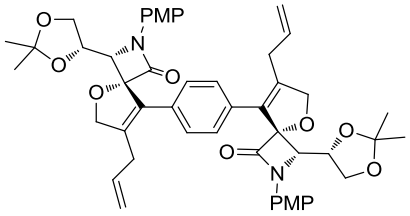
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	1.33 (s, 6H, 2CH_3), 1.37 (s, 6H, 2CH_3), 2.35 (m, 4H, 2C*H*$_2$-CH=CH_2), 3.39 (dt, 2H, *J* = 13.9, 6.7 Hz, NC*H*H), 3.47 (dd, 2H, *J* = 8.5, 5.9 Hz, OC*H*H-*acetónido*), 3.53 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, H4), 3.57 (dt, 2H, *J* = 13.1, 7.1 Hz, 2NCH*H*), 4.15 (dd, 2H, *J* = 8.4, 6.9 Hz, 2OCH*H*-*acetónido*), 4.40 (ddd, 2H, *J* = 8.9, 6.7, 6.0 Hz, 2OCH-*acetónido*), 4.70 (dd, 2H, *J* = 14.3, 1.7 Hz, 2=CHC*H*H-*dihidrofurano*), 4.96 (dd, 2H, *J* = 14.1, 1.6 Hz, 2=CHCH*H*-*dihidrofurano*), 5.00 (m, 4H, 2CH=C*H*$_2$), 5.70 (ddt, 2H, *J* = 16.9, 10.2, 6.7 Hz, 2C*H*=CH_2), 6.29 (t, 2H, *J* = 1.7 Hz, =CH-*dihidrofurano*), 7.34 (s, 4H, Ph).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	168.4 (2C=O), 136.8 (2*C*=CH-*dihidrofurano*), 134.9 (2*C*H=CH_2), 131.9 (2 C^{4ario} Ph), 127.4 (2=*C*HCH_2-*dihidrofurano*), 127.3 (4CH Ph), 117.0 (2CH=*C*H_2), 109.7 (2C^{4ario}-*acetónido*), 99.4 (2OC^{4ario}-*dihidrofurano*), 76.8 (2OCH), 76.0 (2OCH_2-*dihidrofurano*), 66.3 (2OCH_2-*acetónido*), 65.8 (2NCH), 40.9 (2NCH_2), 31.7 (2*C*H_2-CH=CH_2), 26.6 (2CH_3), 24.7 (2CH_3).
IR ($CHCl_3$)	1754 (C=O), 1078 (C-O-C) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{36}H_{44}N_2O_8$: 632.3098 Experimental: 632.3108

I.3.6.8. SÍNTESIS DE LOS BIS-DIHIDROFURANOS 93 POR CICLACIÓN CON PALADIO

Sobre una disolución del correspondiente bis-α-alenol (1 mmol) en *N,N'*-dimetilformamida (10 ml) se añadieron secuencialmente bromuro de alilo (5 mmol) y $PdCl_2$ (0.005 mmol). La reacción se agitó en atmósfera de argón hasta desaparición del material de partida (c.c.f.). Se diluyó con diclorometano y después se lavó varias veces con agua. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida. El producto de reacción se purificó por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt).

Bis-dihidrofurano (+)-93a



A partir de 50 mg (0.07 mmol) del bis-α-alenol (+)-**84d** se obtuvieron 34 mg (59%) del compuesto (+)-**93a** como un sólido beis por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 3:1).

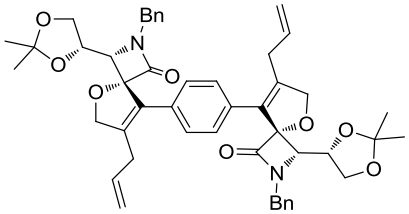
PF: 199 – 202 °C.

$[\alpha]_D$ = +53.6 (*c* 0.9, $CHCl_3$).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	1.30 (s, 6H, CH_3), 1.37 (s, 6H, CH_3), 2.89 (m, 4H, CH_2-*alilo*), 3.53 (dd, 2H, *J* = 8.4, 6.5 Hz, OC*H*H-*acetónido*), 3.71 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, H4), 3.77 (s, 6H, OCH_3), 4.25 (dd, 2H, *J* = 8.4, 7.2 Hz, OCH*H-acetónido)*, 4.44 (dt, 2H, *J* = 8.8, 6.6 Hz, OCH), 4.72 (d, 2H, *J* = 13.4 Hz, OC*H*H-*dihidrofurano*), 4.89 (d, 2H, *J* = 13.4 Hz, OCH*H-dihidrofurano*), 5.04 (m, 2H, =C*H*H), 5.09 (m, 2H, =CH*H*), 5.74 (ddt, 2H, *J* = 16.6, 10.2, 6.4 Hz, =CH), 6.81 (d, 4H, *J* = 9.1 Hz, PMP), 7.16 (s, 4H, Ph), 7.51 (d, 4H, *J* = 9.1 Hz, PMP).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	166.2 (2C=O), 156.6 (2OC^{4rio}), 138.6 (2C^{4rio}-*dihidrofurano*), 133.7 (2=CH), 131.3 (2C^{4rio}-*dihidrofurano*), 130.9 (2C^{4rio}Ar), 130.4 (2C^{4rio}Ar), 129.0 (4CH Ph), 119.9 (4CH PMP), 117.2 (=CH_2), 113.9 (4CH PMP), 109.8 (2C^{4rio}-*acetónido*), 101.0 (2OC^{4rio}-*dihidrofurano*), 78.4 (2OCH_2), 76.9 (2C-H4), 66.8 (2OCH), 66.4 (2OCH_2), 55.3 (2OCH_3), 30.3 (2CH_2-*alilo*), 26.4 (2CH_3), 24.6 (2CH_3).
IR ($CHCl_3$)	1739 (C=O), 1220 (C-O) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada $(M+H)^+$ para $C_{48}H_{52}N_2O_{10}$: 816.3622 Experimental: 816.3614

Bis-dihidrofurano (+)-93b



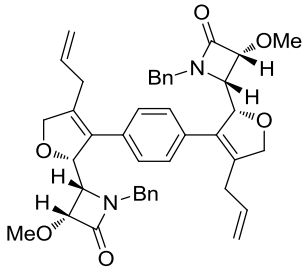
A partir de 300 mg (0.42 mmol) del bis-α-alenol (–)-**84e** se obtuvieron 150 mg (45%) del compuesto (+)-**93b** como un sólido blanco por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 5:1).

PF: 186 – 187 °C.

$[\alpha]_D$ = + 86.1 (*c* 1.62, $CHCl_3$).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	1.33 (s, 6H, CH_3), 1.35 (s, 6H, CH_3), 2.87 (cd, 4H, *J* = 15.8, 6.2 Hz, CH_2-*alilo*), 3.24 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz, H4), 3.47 (dd, 2H, *J* = 8.3, 6.1 Hz, OC*H*H-*acetónido*), 4.17 (m, 2H, OCH*H-acetónido)*, 4.19 (d, 2H, *J* = 14.3 Hz, NC*H*H), 4.45 (dt, 2H, *J* = 8.9, 6.4 Hz, OCH), 4.70 (d, 2H, *J* = 13.3 Hz, OC*H*H-*dihidrofurano*), 4.78 (d, 2H, *J* = 14.5Hz, NCH*H*), 4.86 (d, 2H, *J* = 13.4 Hz, OCH*H-dihidrofurano*), 5.07 (m, 2H, =C*H*H), 5.13 (m, 2H, =CH*H*), 5.77 (ddt, 2H, *J* = 16.4, 10.2, 6.2 Hz, =CH), 6.96 (s, 4H, Ph), 7.12 (m, 10H, Ph).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	168.3 (2C=O), 138.1 (2C^{4rio}-*dihidrofurano*), 135.0 (2C^{4rio}-*dihidrofurano*),134.0 (2=CH), 130.9 (2C^{4rio}Ar), 130.8 (2C^{4rio}Ar), 128.8 (4CH Ph), 128.6 (4CH Ph) 128.2 (4CH Ph), 127.5 (2CH Ph), 117.0 (=CH_2), 109.6 (2C^{4rio}-*acetónido*), 101.6 (2OC^{4rio}-*dihidrofurano*), 78.2 (OCH_2), 76.9 (2C-H4), 66.3 (2OCH), 64.5 (2OCH_2), 45.2 (2NCH_2Ph), 30.2 (2CH_2-*alilo*), 26.4 (2CH_3), 24.5 (2CH_3).
IR ($CHCl_3$)	1752 (C=O) 1208 (C-O) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{48}H_{52}N_2O_8$: 784.3724 Experimental: 784.3754

Bis-dihidrofurano (+)-93c



A partir de 190 mg (0.31 mmol) del bis-α-alenol (+)-**84h** se obtuvieron 81 mg (39%) del compuesto (+)-**93c** como un aceite por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 3:1).

$[\alpha]_D$ = +17.3 (*c* 0.7, $CHCl_3$).

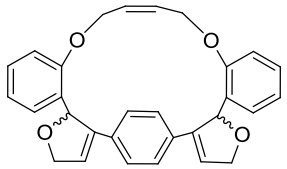
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	2.86 (d, 4H, *J* = 6.6 Hz, CH_2-*alilo*), 3.49 (s, 6H, OCH_3), 3.65 (dd, 2H, *J* = 5.1, 2.6 Hz, H3), 4.03 (d, 2H, *J* = 15.3 Hz, NC*H*H), 4.33 (d, 2H, *J* = 5.1 Hz, H4), 4.77 (m, 6H, OCH_2 + NCH*H*), 5.10 (m, 4H, =CH_2), 5.42 (d ancho, 2H, *J* = 2.6 Hz, C*H*OH), 5.73 (ddt, 2H, *J* = 17.0, 10.4, 6.6 Hz, =CH), 6.95 (s, 4H, Ph), 7.16 (m, 10H, Ph).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	168.5 (2C=O), 135.9 (2=C^{4rio}), 135.2 (2=C^{4rio}), 133.8 (2=CH), 132.8 (2C^{4rio} Ar), 132.2 (2C^{4rio} Ar), 128.5 (4CH Ph), 128.1 (4CH Ph), 127.7 (4CH Ph), 127.4 (2CH Ph), 117.2 (2=CH_2), 85.3 (2OCH-*dihidrofurano*), 83.3 (2C-H3), 78.6 (2OCH_2-*dihidrofurano*), 59.6 (2OCH_3), 58.0 (2C-H4), 44.7 (2NCH_2), 30.5 (2CH_2-*alilo*).
IR ($CHCl_3$)	1744 (C=O), 1217 (C-O) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada $(M+H)^+$ para $C_{42}H_{44}N_2O_6$: 673.3278 Experimental: 673.3251

I.3.6.9. SÍNTESIS DE MACROCICLOS POR METÁTESIS DE CIERRE DE ANILLO

A una disolución del bis-dihidrofurano correspondiente (0.1 mmol) en diclorometano a alta dilución (200 ml) se añadió el catalizador de Grubbs indicado en cada caso (0.01 mmol) en 4 porciones, una cada hora. La disolución se calentó a reflujo en atmósfera de argón. Añadidas todas las porciones, la mezcla se agitó a reflujo durante 24 h. Al acabar la reacción se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice.

- ***Reacción del bis-dihidrofurano 92a***

Macrociclo 94a + 95a



A partir de 50 mg (0.104 mmol) del bis-dihidrofurano **92a** y con el catalizador de Grubbs de 2ªG se obtuvieron 47 mg (cuantitativo) de la mezcla de isómeros **94a + 95a** (mezcla 1:1) como un aceite amarillo por cromatografía en columna (hexanos:AcOEt, 5:1).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$): 4.76 (m, 4H, OCH_2-*dihidrofurano-2isom*), 4.92 (m, 2H, OC*H*H-*2isom*), 5.10 (m, 2H, OCH*H-2isom*), 5.85 (m, 1H, C*H*=C*H*), 5.97 (m, 1H, C*H*=C*H*), 6.22 (c, 1H, *J* = 1.9 Hz, CH=C-*dihidrofurano*), 6.25 (m, 1H, *J* = 1.9 Hz, CH=C-*dihidrofurano*), 6.58 (ddd, 1H, *J* = 5.6, 3.3, 2.0 Hz, CH-*dihidrofurano*), 6.66 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz, Ar), 6.66 (m, 1H, CH-*dihidrofurano*), 6.79 (dd, 1H, *J* = 8.4, 0.8 Hz, Ar), 6.83 (td, 1H, *J* = 7.4, 0.8 Hz, Ar), 6.94 (td, 1H, *J* = 7.4, 0.7 Hz, Ar), 7.06 (ddd, 1H, *J* = 8.5, 7.4, 1.8 Hz, Ar), 7.19 (ddd, 1H, *J* = 8.3, 7.3, 1.8 Hz, Ar), 7.25 (m, 1H, Ar), 7.26 (s, 2H, Ph), 7.35 (s, 2H, Ph), 7.37 (m, 1H, Ar).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$): 154.0 (2C^{4ario}O), 154.0 (2C^{4ario}O), 143.7 (2C^{4rio}-*dihidrofurano*), 143.0 (2C^{4rio}-*dihidrofurano*) 132.4 (2C^{4ario} Ar), 132.2 (2C^{4ario} Ar), 131.4 (2C^{4ario} Ph), 130.8 (2C^{4ario} Ph), 128.9 (2=CH-*dihidrofurano*), 128.7 (2=CH-*dihidrofurano*), 128.7 (2=CH), 128.6 (2=CH), 128.5 (2CH Ar), 128.2 (2CH Ar), 126.7 (4CH Ph), 126.6 (4CH Ph), 121.2 (2CH Ar), 121.1 (2CH Ar), 120.9 (4CH Ar), 111.2 (2CH Ar), 110.9 (2CH Ar), 81.0 (2OCH-*dihidrofurano*), 80.7 (2OCH-*dihidrofurano*), 76.3 (2OCH_2-*dihidrofurano*), 76.1 (2OCH_2-*dihidrofurano*), 67.2 (2OCH_2), 66.6 (2OCH_2).

IR ($CHCl_3$): 1681 (C=C *dihidrofurano*), 1222 (C-O), 759 (C^{Ar}-H *o-disustituido*) cm^{-1}.

Masa exacta – ES: Calculada M^+ para $C_{30}H_{26}O_4$: 450.1831
Experimental: 450.1811

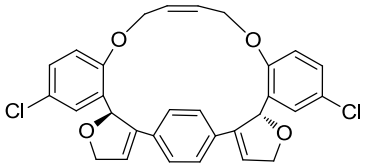
- ***Reacción del bis-dihidrofurano 92b***

MÉTODO A: A partir de 40 mg (0.073 mmol) del bis-dihidrofurano **92b** y con el catalizador de Grubbs de 2ªG se obtuvieron 9 mg (24%) del compuesto más apolar **94b** y 10 mg (27%) del compuesto más polar **95b** por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 6:1).

MÉTODO B: A partir de 40 mg (0.073 mmol) del bis-dihidrofurano **92b** y con el catalizador de Hoveyda-Grubbs de 2ªG se obtuvieron 6 mg (16%) del compuesto más apolar

94b y 6 mg (15%) del compuesto más polar **95b** por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 6:1).

Macrociclo 94b

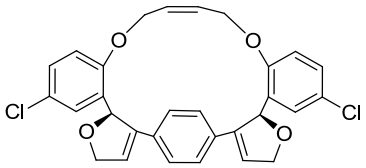


Sólido blanco.

PF: 214 – 215 °C.

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	4.71 (m, 4H, OCH_2), 4.90 (ddd, 2H, *J* = 13.8, 3.5, 2.0 Hz, OC*H*H-*dihidrofurano*), 5.11 (ddd, 2H, *J* = 13.8, 6.0, 1.7 Hz, OCH*H*-*dihidrofurano*), 5.90 (m, 2H, C*H*=), 6.27 (c, 2H, *J* = 1.7 Hz, CH=C-*dihidrofurano*), 6.51 (ddd, 1H, *J* = 5.7, 3.5, 2.0 Hz, CH-*dihidrofurano*), 6.69 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, Ar), 7.13 (dd, 2H, *J* = 8.8, 2.7 Hz, Ar-*2isom*), 7.22 (s, 4H, Ph), 7.29 (d, 2H, *J* = 2.7 Hz, Ar).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	152.7 (2C^{4ario}O), 142.4 (2C^{4ario}-*dihidrofurano*), 133.2 (2C^{4ario} Ar), 132.1 (2C^{4ario} Ph), 128.7 (2=CH-*dihidrofurano*), 128.6 (2=CH), 128.5 (2CH Ar), 126.6 (4CH Ph), 126.1 (2C^{4ario} Ar), 121.9 (2CH Ar), 112.5 (2CH Ar), 80.5 (2CH-*dihidrofurano*), 76.2 (2CH_2-*dihidrofurano-2isom*), 67.4 (2OCH_2).
IR ($CHCl_3$)	1248 (C-O) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{30}H_{24}O_4Cl_2$: 518.1037 Experimental: 518.1052

Macrociclo 95b



Sólido blanco.

PF: 219 – 221 °C.

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	4.75 (m, 4H, OCH_2), 4.94 (ddd, 2H, *J* = 13.8, 3.4, 2.0 Hz, OC*H*H-*dihidrofurano*), 5.10 (ddd, 2H, *J* = 13.8, 5.9, 1.7 Hz, OCH*H*-*dihidrofurano*), 5.80 (m, 2H, C*H*=), 6.23 (c, 2H, *J* = 1.9 Hz, CH=C-*dihidrofurano*), 6.57 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, Ar), 6.60 (m, 1H, CH-*dihidrofurano*), 7.02 (dd, 2H, *J* = 8.8, 2.7 Hz, Ar-*2isom*), 7.20 (d, 2H, *J* = 2.7 Hz, Ar), 7.34 (s, 4H, Ph).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	152.6 (2C^{4ario}O), 143.1 (2C^{4ario}-*dihidrofurano*), 132.6 (2C^{4ario} Ar), 132.2 (2C^{4ario} Ph), 128.7 (2CH-*dihidrofurano*), 128.4 (2=CH), 127.9 (2CH Ar), 126.6 (4CH Ph), 125.8 (2C^{4ario} Ar), 121.6 (2CH Ar), 112.0 (2CH Ar), 80.6 (2CH-*dihidrofurano*), 76.4 (2CH_2-*dihidrofurano-2isom*), 66.8 (2OCH_2).
IR ($CHCl_3$)	1274 (C-O) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{30}H_{24}O_4Cl_2$: 518.1073 Experimental: 518.1052

- ***Reacción del bis-dihidrofurano 92c***

MÉTODO A: A partir de 30 mg (0.055 mmol) del bis-dihidrofurano **92c** y con el catalizador de Grubbs de 2ªG se obtuvieron 18 mg (63%) del macrociclo **95b** por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos/AcOEt, 6:1).

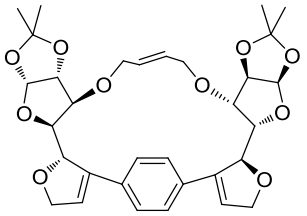
MÉTODO B: A partir de 28 mg (0.05 mmol) del bis-dihidrofurano **92c** y con el catalizador de Hoveyda-Grubbs de 2ªG se obtuvieron 11 mg (42%) del macrociclo **95b** por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos/AcOEt, 6:1).

- ***Reacción del bis-dihidrofurano (–)-92d***

MÉTODO A: A partir de 80 mg (0.13 mmol) del bis-dihidrofurano (–)-**92d** y con el catalizador de Hoveyda-Grubbs de 2ªG se obtuvieron 24 mg (30%) del compuesto (–)-**96** y 15 mg (20%) del compuesto (–)-**97** por purificación en columna de cromatografía sobre gel de sílice (Hexano:AcOEt, 3:1).

MÉTODO B: A partir de 73 mg (0.11 mmol) del bis-dihidrofurano (–)-**92d** y con el catalizador de Grubbs de 2ªG se obtuvieron 26 mg (40%) del compuesto (–)-**96** por purificación en columna de cromatografía sobre gel de sílice (Hexano:AcOEt, 3:1).

Macrociclo (–)-96

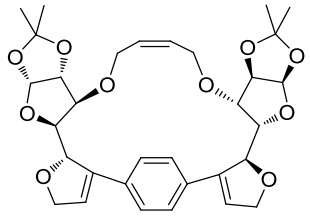


Aceite incoloro

$[\alpha]_D$ = –8.6 (*c* 3.18, $CHCl_3$).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	1.31 (s, 6H, $2CH_3$), 1.52 (s, 6H, $2CH_3$), 3.70 (d, 2H, *J* = 2.8 Hz, *olefina*-OCH-*THF*), 3.81 (d, 2H, *J* = 14.4 Hz, 2OC*H*H-*olefina*), 4.01 (d, 2H, *J* = 14.1 Hz, 2OCH*H*-*olefina*), 4.24 (dd, 2H, *J* = 6.6, 2.7 Hz, OCH-*THF*), 4.52 (d, 2H, *J* = 3.8 Hz, OCH-*acetónido*), 4.72 (s *ancho*, 2H, =C*H*CH_2-*olefina*), 4.82 (m, 4H, =CHCH_2-*dihidrofurano*), 5.54 (m *ancho*, 2H, OCH-*dihidrofurano*), 5.91 (d, 2H, *J* = 3.8 Hz, O-CH-O-*acetónido*), 6.14 (d, 2H, *J* = 1.3 Hz, C=CH-*dihidrofurano*), 7.41 (s, 4H, Ph).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	141.2 (2*C*=CH-*dihidrofurano*), 133.3 (2 C^{4ario} Ph), 127.1 (4CH Ph), 126.8 (2=*C*HCH_2-*dihidrofurano*), 125.2 (2=*C*HCH_2-*olefina*), 111.5 (2C^{4ario}-*acetónido*), 103.9 (2O-CH-O-*acetónido*), 83.3 (OCH-*dihidrofurano*), 82.3 (2OCH-*acetónido*), 80.2 (2*olefina*-OCH-*THF*), 78.7 (2OCH-*THF*), 74.0 (2OCH_2-*dihidrofurano*), 67.0 (2OCH_2-*olefina*), 26.7 ($2CH_3$), 26.2 ($2CH_3$).
IR ($CHCl_3$)	1075, 1020 (C-O-C) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{32}H_{38}O_{10}$: 582.2465 Experimental: 582.2468

Macrociclo (–)-97



Aceite incoloro

$[\alpha]_D$ = –38.4 (*c* 0.43, $CHCl_3$).

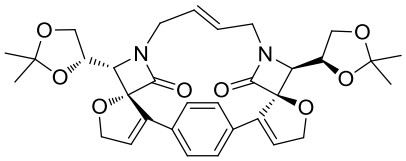
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	1.28 (s, 6H, $2CH_3$), 1.48 (s, 6H, $2CH_3$), 3.07 (d, 2H, *J* = 14.0 Hz, 2OC*H*H-*olefina*), 3.34 (d, 2H, *J* = 2.5 Hz, *olefina*-OCH-*THF*), 3.62 (d, 2H, *J* = 12.1, Hz, 2OCH*H*-*olefina*), 4.18 (dd, 2H, *J* = 6.0, 2.6 Hz, OCH-*THF*), 4.27 (d, 2H, *J* = 3.7 Hz, OCH-*acetónido*), 4.78 (m, 4H, =CHCH_2-*dihidrofurano*), 5.23 (s *ancho*, 2H, =C*H*CH_2-*olefina*), 5.53 (m, 2H, OCH-*dihidrofurano*), 5.73 (d, 2H, *J* = 3.7 Hz, O-CH-O-*acetónido*), 6.00 (d, 2H, *J* = 1.6 Hz, C=CH-*dihidrofurano*), 7.24 (s, 4H, Ph).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	141.5 (2*C*=CH-*dihidrofurano*), 133.3 (2 C^{4ario} Ph), 127.2 (4CH Ph), 126.5 (2=*C*HCH_2-*dihidrofurano*), 123.7 (2=*C*HCH_2-*olefina*), 111.8 (2C^{4ario}-*acetónido*), 104.3 (2O-CH-O-*acetónido*), 83.8 (2OCH-*dihidrofurano*), 82.1 (2OCH-*acetónido*), 82.0 (2*olefina*-OCH-*THF*), 81.2 (2OCH-*THF*), 74.6 (2OCH_2-*dihidrofurano*), 67.4 (2OCH_2-*olefina*), 26.8 ($2CH_3$), 26.3 ($2CH_3$).

IR ($CHCl_3$)	1076, 1021 (C-O-C) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{32}H_{38}O_{10}$: 582.2465 Experimental: 582.2489

- ***Reacción del bis-dihidrofurano (+)-92f***

A partir de 20 mg (0.033 mmol) del bis-dihidrofurano (+)-**92f** y con el catalizador de Grubbs de 2ªG se obtuvieron 19 mg (98%) del compuesto (+)-**98** por cromatografía en columna (CH_2Cl_2:AcOEt, 8:1 → 4:1).

Macrociclo (+)-98



Sólido marrón

PF: 299 – 300 °C.

$[\alpha]_D$ = +73.1 (*c* 0.6, $CHCl_3$).

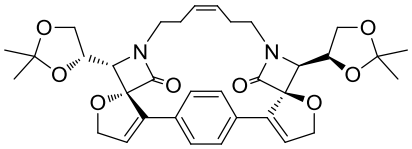
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	1.30 (s, 6H, CH_3), 1.34 (s, 6H, CH_3), 3.34 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, NCH), 3.45 (m, 2H, OC*H*H-*acetónido*), 3.56 (dd, 2H, *J* = 8.6, 5.1 Hz, NC*H*H), 4.15 (dd, 2H, *J* = 8.5, 6.7 NCH*H*), 4.18 (m, 2H, OCH*H-acetónido*), 4.30 (m, 2H, OCH), 4.38 (m, 2H, CH=CH), 4.78 (dd, 2H, *J* = 13.5, 1.4 Hz, OC*H*H-*dihidrofurano*), 5.00 (dd, 2H, *J* = 13.5, 1.6 Hz, OCH*H-dihidrofurano*), 6.05 (t, 2H, *J* = 1.4, C=CH-*dihidrofurano*), 7.32 (s, 4H, H^{Ar}).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	168.4 (2C=O), 138.0 ($2C^{4rio}$-*dihidrofurano*), 132.2 ($2C^{Ar-4ario}$-*para*), 129.2 ($4C^{Ar}H$), 126.0 (2*C*H=*C*H), 125.5 (2=CH-*dihidrofurano*), 109.8 ($2C^{4rio}$-*espiro*), 101.0 ($2C^{4rio}$-*acetónido*), 77.2 ($2OCH_2$-*dihidrofurano*), 77.1 (2CHN), 66.5 ($2OCH_2$), 63.9 (2OCH-*acetónido*), 41.4 ($2NCH_2$), 26.8 ($2CH_3$), 24.9 ($2CH_3$).
IR ($CHCl_3$)	1743 (C=O), 1208 (C-O) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{32}H_{36}N_2O_8$: 576.2472 Experimental: 576.2448

- ***Reacción del bis-dihidrofurano (+)-92g***

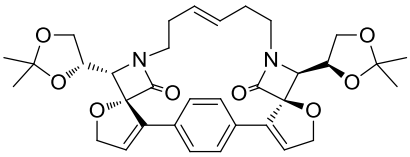
MÉTODO A: A partir de 40 mg (0.063 mmol) del bis-dihidrofurano (+)-**92g** y con el catalizador de Hoveyda-Grubbs de 2ªG **(**o con el catalizador de Grubbs de 2ªG) se obtuvieron 38 mg (Rendimiento cuantitativo) de la mezcla (1:3) de compuestos (+)-**99** y (–)-**100** por purificación en columna de cromatografía (Hexano:AcOEt, 3:1).

MÉTODO B: A partir de 20 mg (0.032 mmol) del bis-dihidrofurano (+)-**92g** y con el catalizador de Grubbs de de 1ªG se obtuvieron 16 mg (84%) del compuesto (+)-**99** por purificación en columna de cromatografía (Hexano:AcOEt, 3:1).

Mzcla de macrociclos (+)-99 y **(–)-100**



(+)-99-Isom. Minoritario



(–)-100-Isom. Mayoritario

Sólido blanco

PF: 222 – 224 ºC

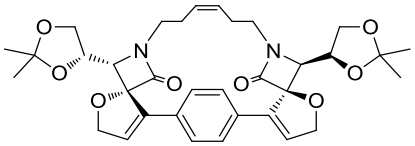
$[\alpha]_D$ = –55.4 (*c* 1.03, $CHCl_3$).

^{1}H-RMN (700 MHz, $CDCl_3$)

1.30 (s, 4.5H, 2CH_3-M), 1.31 (s, 4.5H, 2CH_3-M), 1.34 (s, 1.5H, 2CH_3-m), 1.41 (s, 1.5H, 2CH_3-m), 1.95 (m, 3H, 2CH_2-CH=CH-CH_2-M), 2.15 (m, 1H, 2CH_2-CH=CH-CH_2-m), 3.08 (t, 1.5H, *J* = 11.9 Hz, 2NC*H*H-M), 3.23 (m, 0.5H, 2NC*H*H-m), 3.52 (m, 1.5H, 2OC*H*H-*acetónido*-M), 3.52 (m, 0.5H, 2OC*H*H-*acetónido*-m), 3.53 (d, 1.5H, *J* = 8.7 Hz, 2H4-M), 3.78 (m, 1.5H, 2NCH*H*-M), 3.80 (m, 1H, 2NCH*H* + 2H4-m), 4.16 (dd, 1.5H, *J* = 15.9, 8.8 Hz, 2OCH*H*-*acetónido*-M), 4.16 (m, 0.5H, 2OCH*H*-*acetónido*-m), 4.32 (dt, 1.5H, *J* = 8.7, 6.4 Hz, 2OCH-*acetónido*-M), 4.39 (dt, 0.5H, *J* = 8.5, 6.4 Hz, 2OCH-*acetónido*-m), 4.72 (d, 1.5H, *J* = 13.8 Hz, 2=CHC*H*H-*dihidrofurano*-M), 4.73 (m, 0.5H, 2=CHC*H*H-*dihidrofurano*-m), 4.74 (m, 1.5H, C*H*=C*H*-M), 4.93 (d, 0.5H, *J* = 14.1 Hz, 2=CHCH*H*-*dihidrofurano*-m), 4.96 (d, 1.5H, *J* = 13.8 Hz, 2=CHCH*H*-*dihidrofurano*-M), 5.47 (t, 0.5H, *J* = 3.8 Hz, C*H*=C*H*-m), 6.09 (s, 1.5H, =CH-*dihidrofurano*-M), 6.26 (s, 0.5H, =CH-*dihidrofurano*-m), 7.37 (s, 1H, 4CH Ph-m). 7.39 (s, 3H, 4CH Ph-M).

^{13}C-RMN (175 MHz, $CDCl_3$)	168.5 (2C=O-m), 168.0 (2C=O-M), 137.8 (2*C*=CH-*dihidrofurano*-M), 136.5 (2*C*=CH-*dihidrofurano*-m), 132.7 (2C$^{Ar\text{-}cuaternario}$-M), 131.7 (2C$^{Ar\text{-}cuaternario}$-m), 130.0 (2*C*H=-M), 129.2 (2*C*H=-m), 128.6 (4C^{Ar}H-*M*), 127.4 (4C^{Ar}H-m), 127.3 (2=*C*HCH$_2$-*dihidrofurano*-M), 127.2 (2=*C*HCH$_2$-*dihidrofurano*-m), 109.9 (2C^{Cuaternario}-*acetónido*-m), 109.8 (2C^{Cuaternario}-*acetónido*-M), 100.4 (2OC^{Cuaternario}-*dihidrofurano*-M), 99.7 (2OC^{Cuaternario}-*dihidrofurano*-m), 77.5 (2OCH-M), 77.3 (2OCH-m), 76.7 (2OCH$_2$-*dihidrofurano*-M), 76.2 (2OCH$_2$-*dihidrofurano*-m), 67.1 (2N-C-H4-M), 66.4 (2OCH$_2$-*acetónido*-M), 66.4 (2OCH$_2$-*acetónido*-m), 65.8 (2N-C-H4-m), 40.4 (2NCH$_2$-M), 40.3 (2NCH$_2$-m), 33.7 (2*C*H$_2$-CH=CH-*M*), 26.7 (2*C*H$_2$-CH=CH-m), 26.7 (2CH$_3$-M), 26.6 (2CH$_3$-m), 25.1 (2CH$_3$-M), 25.0 (2CH$_3$-m).
IR ($CHCl_3$)	1747 (C=O), 1079 (C-O-C) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M$^+$ para $C_{34}H_{40}N_2O_8$: 604.2785 Experimental: 604.2812

Macrociclo (+)-99



Sólido blanco

PF: 157 – 159 ºC

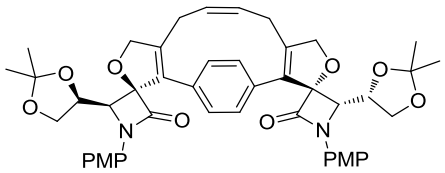
$[\alpha]_D$ = + 27.2 (*c* 0.6, $CHCl_3$).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	1.35 (s, 6H, 2CH$_3$), 1.43 (s, 6H, 2CH$_3$), 2.08 (m, 4H, 2C*H$_2$*-CH=CH-C*H$_2$*), 3.24 (m, 2H, 2NC*H*H), 3.54 (dd, 2H, *J* = 8.5, 5.9 Hz 2OC*H*H-*acetónido*), 3.76 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, 2H4), 3.82 (m, 2H, 2NCH*H*), 4.18 (dd, 2H, *J* = 8.5, 6.8 Hz, 2OCH*H*-*acetónido*), 4.41 (dt, 2H, *J* = 8.8, 6.2 Hz, 2OCH-*acetónido*), 4.73 (dd, 2H, *J* = 14.2, 1.6 Hz 2=CHC*H*H-*dihidrofurano*), 4.96 (dd, 2H, *J* = 14.2, 1.7 Hz, 2=CHCH*H*-*dihidrofurano*), 5.48 (t, 2H, *J* = 3.9 Hz, C*H*=C*H*), 6.27 (t, 2H, *J* = 1.6 Hz, =CH-*dihidrofurano*), 7.38 (s, 4H, Ph).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	168.4 (2C=O), 136.6 (2*C*=CH-*dihidrofurano*), 131.8 (2 C^{4ario} Ph), 129.2 (2*C*H=), 127.5 (4CH Ph), 127.2 (2=*C*HCH$_2$-*dihidrofurano*), 109.9 (2C^{4ario}-*acetónido*), 99.7 (2OC^{4ario}-*dihidrofurano*), 77.2 (2OCH), 76.2 (2OCH$_2$-*dihidrofurano*), 66.5 (2OCH$_2$-*acetónido*), 65.9 (2N-C-H4), 40.3 (2NCH$_2$), 26.8 (2CH$_3$), 26.6 (2*C*H$_2$-CH=CH), 25.0 (2CH$_3$).
IR ($CHCl_3$)	1757 (C=O), 1081 (C-O-C) cm^{-1}.

Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{34}H_{40}N_2O_8$: 604.2785 Experimental: 604.2812

- ***Reacción del bis-dihidrofurano (+)-93a***

Macrociclo (+)-101a



A partir de 30 mg (0.04 mmol) del bis-dihidrofurano (+)-**93a** y con el catalizador de Grubbs de 2ªG se obtuvieron 22 mg (71%) del compuesto (+)-**101a** como un aceite marrón por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 3:1).

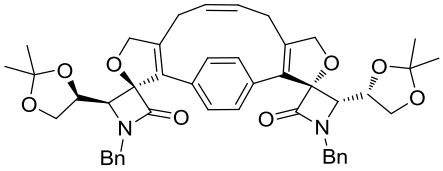
$[\alpha]_D$ = +37.8 (*c* 1.1, $CHCl_3$).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	1.70 (s, 6H, CH_3), 1.78 (s, 6H, CH_3), 2.94 (d, 4H, J = 7.3 Hz, CH_2-*alilo*), 3.66 (dd, 2H, *J* = 8.5, 6.4 Hz, OC*H*H-*acetónido*), 3.81 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, H4), 3.90 (s, 6H, OCH_3), 4.37 (dd, 2H, *J* = 8.5, 7.5 Hz, OCH*H*-*acetónido)*, 4.56 (dt, 2H, *J* = 8.5, 6.7 Hz, OCH), 4.80 (d, 2H, *J* = 13.3 Hz, OC*H*H-*dihidrofurano*), 5.01 (d, 2H, *J* = 13.3 Hz, OCH*H*-*dihidrofurano*), 5.14 (t, 2H, *J* = 7.4 Hz, =CH), 6.93 (d, 4H, *J* = 9.0 Hz, PMP), 7.40 (s, 4H, Ph), 7.63 (d, 4H, *J* = 9.0 Hz, PMP).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	166.3 (2C=O), 156.6 (2OC^{4rio}), 140.3 (2C^{4rio}-*dihidrofurano*), 134.6 (2C^{4rio}-*dihidrofurano*), 131.4 (2C^{4rio}Ar), 130.5 (2C^{4rio}Ar), 129.2 (4CH Ph), 119.9 (4CH PMP), 119.2 (2=CH), 113.9 (4CH PMP), 109.7 (2C^{4rio}-*acetónido*), 101.1 (2OC^{4rio}-*dihidrofurano*), 78.6 (2OCH_2), 77.2 (2C-H4), 67.0 (2OCH), 66.4 (2OCH_2), 55.3 (2OCH_3), 26.4 (2CH_2-*alilo*), 25.6 (2CH_3), 24.6 (2CH_3).
IR ($CHCl_3$)	1753 (C=O), 1222 (C-O) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{46}H_{48}N_2O_{10}$: 788.3309 Experimental: 788.3304

- ***Reacción del bis-dihidrofurano* (+)-93b**

A partir de 52 mg (0.07 mmol) del bis-dihidrofurano (+)-**93b** y con el catalizador de Grubbs de 2ªG se obtuvieron 11 mg (22%) del compuesto menos polar (el macrociclo (+)-**101b**) y 10 mg (19%) del compuesto más polar (producto de isomerización (+)-**102b**) por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 4:1).

Macrociclo (+)-101b

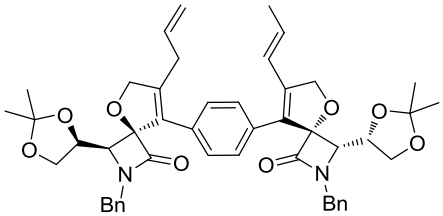


Aceite incoloro.

$[\alpha]_D$ = + 45.2 (*c* 1.12, $CHCl_3$).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	1.51 (s, 6H, CH_3), 1.69 (s, 6H, CH_3), 2.80 (d, 4H, *J* = 6.3 Hz, CH_2-alilo), 3.25 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz, H4), 3.48 (dd, 2H, *J* = 8.2, 6.1 Hz, OC*H*H-*acetónido*), 4.18 (m, 4H, OCH*H*-*acetónido* + NC*H*H-Ph), 4.44 (m, 2H, OCH), 4.65 (d, 2H, *J* = 13.2 Hz, OC*H*H-*dihidrofurano*), 4.77 (d, 2H, *J* = 14.5 Hz, NCH*H*-Ph), 4.88 (d, 2H, *J* = 13.1 Hz, OCH*H*-*dihidrofurano*), 5.02 (t, 2H, *J* = 7.1 Hz, =CH), 6.98 (s, 4H, Ph), 7.07 (m, 5H, Ph).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	168.5 (2C=O), 140.1 (2C^{4rio}-*dihidrofurano*), 135.1 (2C^{4rio}-*dihidrofurano*), 131.0 (2C^{4rio}Ar), 129.4 (2C^{4rio}Ar), 129.0 (4CH Ph), 128.7 (4CH Ph), 128.2 (4CH Ph), 127.4 (2CH Ph), 119.4 (2=CH), 109.6 (2C^{4rio}-*acetónido*), 101.7 (2OC^{4rio}-*dihidrofurano*), 78.4 (2OCH_2), 77.2 (2C-H4), 66.3 (2OCH), 64.6 (2OCH_2), 45.2 (2NCH_2Ph), 31.5 (2CH_2-*alilo*), 26.4 (2CH_3), 24.6 (2CH_3).
IR ($CHCl_3$)	1759 (C=O), 1210 (C-O) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{46}H_{48}N_2O_8$: 756.3411 Experimental: 756.3408

Macrociclo (+)-102b



Aceite incoloro.

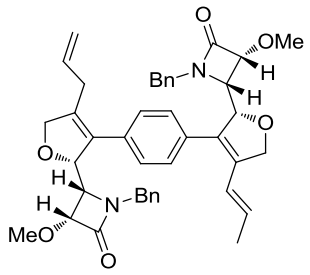
$[\alpha]_D$ = + 53.1 (*c* 1.1, $CHCl_3$).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	1.34 (s, 12H, CH_3), 1.80 (d, 3H, J = 6.6 Hz, CH_3), 2.84 (m, 2H, CH_2-*alilo*), 3.23 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz, H4), 3.25 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz, H4), 3.47 (m, 2H, OC*H*H-*acetónido*), 4.18 (m, 4H, OCH*H*-*acetónido* + NC*H*H), 4.45 (m, 2H, OCH), 4.80 (m, 6H, *J* = 13.3 Hz, OCH_2-*dihidrofurano* + NCH*H*), 5.09 (m, 4H, =CH_2), 5.69 (dc, 1H, *J* = 16.0, 6.7 Hz, =CH-CH_3), 5.75 (m, 1H, =CH-*alilo*), 6.04 (d, 1H, *J* = 16.1 Hz, =CH), 7.00 (s, 4H, Ph), 7.07 (m, 10H, Ph).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	168.3 (C=O), 168.2 (C=O), 138.1 (C^{4rio}-*dihidrofurano*), 138.0 (C^{4rio}-*dihidrofurano*), 135.0 (C^{4rio}-*dihidrofurano*), 134.8 (=CH), 134.0 (2=CH-alilo), 131.9 (=CH), 131.1 (C^{4rio}Ar), 130.9 (C^{4rio}Ar), 129.9 (C^{4rio}Ar), 129.7 (C^{4rio}Ar), 129.3 (2CH Ph), 129.2 (2CH Ph), 128.8 (2CH Ph), 128.8 (2CH Ph), 128.2 (2CH Ph), 128.2 (2CH Ph), 127.6 (CH Ph), 127.5 (CH Ph), 122.3 (C^{4rio}-*dihidrofurano*), 117.0 (=CH_2), 109.6 (2C^{4rio}-*acetónido*), 101.6 (OC^{4rio}-*dihidrofurano*), 101.6 (OC^{4rio}-*dihidrofurano*), 78.2 (2OCH_2), 70.2 (2C-H4), 66.4 (OCH), 66.3 (OCH), 64.6 (OCH_2), 64.5 (OCH_2), 45.2 (2NCH_2Ph), 30.3 (CH_2-*alilo*), 26.4 (2CH_3), 24.5 (2CH_3), 18.8 (*C*H_3-C=).
IR ($CHCl_3$)	1760 (C=O), 1210 (C-O) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{48}H_{52}N_2O_8$: 784.3724 Experimental: 784.3761

- ***Reacción del bis-dihidrofurano* (+)-93c**

Macrociclo (+)-103



A partir de 40 mg (0.06 mmol) del bis-dihidrofurano (+)-**93c** y con el catalizador de Grubbs de 2ªG se obtuvieron 23 mg (56%) del compuesto (+)-**103** como un aceite marrón por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 3:1).

$[\alpha]_D$ = + 7.7 (*c* 0.5, $CHCl_3$).

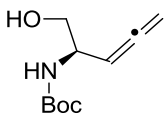
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	1.84 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz, CH_3), 2.86 (m, 2H, CH_2-*alilo*), 3.49 (s, 3H, OCH_3), 3.48 (s, 3H, OCH_3), 3.66 (m, 2H, H3), 4.03 (m, 2H, NC*H*H), 4.35 (m, 2H, H4), 4.76 (m, 6H, OCH_2 + NCH*H*), 5.11 (m, 2H, =CH_2), 5.43 (s ancho, 2H, C*H*OH), 5.63 (dc, 1H, *J* = 15.7, 6.9 Hz, =C*H*-CH_3), 5.68 (m, 1H, *J* = 17.0, 10.4, 6.6 Hz, =CH-*alilo*), 6.19 (d, 1H, *J* = 16.3 Hz, =CH), 7.11 (m, 12H, Ph).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	168.4 (2C=O), 136.1 (2=C^{4rio}), 135.3 (=C^{4rio}), 135.3 (=C^{4rio}), 133.8 (=CH), 132.9 (2C^{4rio} Ar), 132.3 (C^{4rio} Ar), 132.2 (C^{4rio} Ar), 131.4 (=CH), 128.5 (4CH Ph), 128.1 (4CH Ph), 127.7 (4CH Ph), 127.4 (2CH Ph), 122.1 (=CH), 117.1 (=CH_2), 85.4 (OCH-*dihidrofurano*), 85.2 (OCH-*dihidrofurano*), 83.4 (2C-H3), 78.6 (2OCH_2-*dihidrofurano*), 59.6 (OCH_3), 59.6 (OCH_3), 58.0 (2C-H4), 44.7 (NCH_2), 30.5 (2CH_2-*alilo*), 18.9 (CH_3).
IR ($CHCl_3$)	1738 (C=O), 1213 (C-O) cm^{-1}.

Masa exacta – ES	Calculada $(M+H)^+$ para $C_{42}H_{44}N_2O_6$: 673.3278 Experimental: 673.3249

I.3.7. REACCIONES DE CICLACIÓN DE UN α-AMINO-β-HIDROXI-ALENO

I.3.7.1 SÍNTESIS DEL α-AMINO-β-HIDROXI-ALENO (–)-104

Sobre una suspensión del compuesto (–)-**20i** (1 mmol) en una mezcla de acetonitrilo (10 ml) y agua (1 ml) se añadió $BiCl_3$ a 0ºC (0.05 mmol). La mezcla de reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se dejó agitando a esa temperatura durante 14 horas. A continuación se añadió $NaHCO_3$ (sat.) para neutralizar la disolución, y la fase orgánica se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se secaron sobre $MgSO_4$.

α-Amino-β-hidroxi-aleno (–)-104	
	A partir de 100 mg (0.42 mmol) del aleno (–)-**20i** se obtuvieron 87 mg (100%) del compuesto (–)-**104** como un aceite incoloro. $[\alpha]_D$ = –16.2 (*c* 1.2, $CHCl_3$).
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	1.43 (s, 9H, $3CH_3$ Boc), 2.86 (s ancho, 1H, OH), 3.62 (dd, 1H, *J* = 11.1, 5.5 Hz, OC*H*H), 3.70 (dd, 1H, *J* = 11.1, 4.1 Hz, OCH*H*), 4.23 (s ancho, 1H, NCH), 4.90 (dd, 2H, *J* = 6.7, 3.4 Hz, =·=CH_2), 4.99 (d ancho, *J* = 7.5 Hz, NH), 5.23 (dd, 1H, *J* = 12.0, 6.5 Hz, CH=·=).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	207.2 (=·=), 156.0 (C=O), 89.8 (CH=·=), 79.8 (OC^{4ario}), 78.5 (=·=CH_2), 65.4 (OCH_2), 50.7 (NCH), 28.3 ($3CH_3$ Boc).
IR ($CHCl_3$)	3401 (NH), 3343 (OH), 1959 (=·=), 1692 (C=O), 1170 (C-O) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{10}H_{17}NO_3$: 199.1208 Experimental: 199.1212

1.3.7.2. SÍNTESIS DEL ACETATO α-ALÉNICO 48e

1.3.7.2.1. Síntesis del α-alenol aromático 46e

Sobre una disolución del *p*-anisaldehído (1 mmol) en THF/NH_4Cl (sat.) (1:5, 5 ml) se añadió indio (6 mmol) y posteriormente 1-bromo-2-butino (3 mmol) a 0ºC. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que la reacción se completó (c.c.f.). Una vez terminada la reacción, se extrajo con AcOEt (3 x 5 ml) y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó

sobre $MgSO_4$, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos/AcOEt).

1.3.7.2.2. Síntesis del acetato α-alénico aromático 48e

Sobre una disolución del correspondiente alcohol α-alénico (1 mmol) en diclorometano (16 ml) se añadieron sucesivamente trietilamina (2.4 mmol), anhídrido acético (1.2 mmol) y una punta de espátula de DMAP a 0ºC. La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de argón hasta desaparición del material de partida (c.c.f.). La fase orgánica se lavó varias veces con agua y NaCl y se secó sobre $MgSO_4$. El disolvente se eliminó a presión reducida y el crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando el eluyente adecuado en cada caso.

El acetato α-alénico **48e** se preparó según procedimientos previamente descritos en la literatura.[353]

I.3.7.3 SÍNTESIS DEL 2,5-DIHIDRO-1H-PIRROL (+)-105

MÉTODO A: Sobre una disolución del α-amino-β-alenol (1 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió el catalizador $AuCl_3$ (0.05 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente y en atmósfera de argón durante 3 h. Al finalizar, la reacción se filtró sobre celita con placa filtrante y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice.

MÉTODO B: Sobre una suspensión del catalizador $AuCl_3$ (0.02 mmol) en PEG-400 (10 ml) se añadió el α-amino-β-alenol (1 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente y en atmósfera de argón hasta desaparición del material de partida (c.c.f). Al finalizar la reacción se diluyó con diclorometano y la mezcla se añadió sobre Et_2O. La mezcla se filtró sobre celita con placa filtrante y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice.

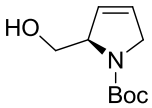
MÉTODO C: Sobre una disolución del α-amino-β-alenol (1 mmol) en dicloroetano (10 ml) se añadió el catalizador PPh_3AuNTf_2 (0.05 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente y en atmósfera de argón durante 3 h. Al finalizar, la reacción se filtró sobre celita con placa filtrante y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice.

MÉTODO D: Sobre una disolución del α-amino-β-alenol (1 mmol) en diclorometano (1 ml) se añadió el catalizador de $PtCl_2$ (0.01 mmol) y el AgOTf (0.01 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente y en atmósfera de argón hasta desaparición del material de partida (c.c.f). Al finalizar, la reacción se filtró sobre celita con

[353] Véase referencia 232.

placa filtrante y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice.

2,5-Dihidropirrol (+)-105



A partir de 44 mg (0.221 mmol) del α-amino-β-alenol (–)-**104** se obtuvieron 34 mg (77%) del compuesto (+)-**105** como un aceite incoloro por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 4:1) por el método A.

$[\alpha]_D$ = –58.1 (*c* 0.7, $CHCl_3$).

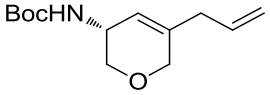
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	1.50 (s, 9H, $3CH_3$ Boc), 3.11 (s ancho, 1H, OH), 3.58 (dd, 1H, *J* = 11.2, 7.0 Hz, NC*H*H), 3.79 (dd, 1H, *J* = 11.4, 2.3 Hz, NCH*H*), 4.09 (ddt, 1H, *J* = 15.6, 5.4, 2.2 Hz, OC*H*H), 4.21 (d, 1H, *J* = 15.4 Hz, OCH*H*), 4.71 (s ancho, 1H, NCH), 5.63 (d, 1H, *J* = 4.4 Hz, =C*H*H), 5.83 (s, 1H, =*C*H*H*).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	156.6 (C=O), 126.7 (CH=), 126.6 (=CH), 80.6 (OC^{4ario}), 67.6 (NCH), 67.3 (OCH_2), 54.2 (NCH_2), 28.4 ($3CH_3$ Boc).
IR ($CHCl_3$)	3247 (OH), 1748 (C=O), 1207 (C-O) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{10}H_{17}NO_3$: 199.1208 Experimental: 199.1205

I.3.7.4 REACCIÓN DE CICLACIÓN/ALILACIÓN DEL α-AMINO-β-HIDROXI-ALENO (–)-104

Sobre una disolución del α-amino-β-alenol (1 mmol) en *N,N'*-dimetilformamida (10 ml) se añadieron secuencialmente el bromuro de alilo (2.5 mmol) y el $PdCl_2$ (0.05 mmol). La reacción se agitó en atmósfera de argón hasta desaparición del material de partida (c.c.f.). Se diluyó con diclorometano y después se lavó varias veces con agua. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida.

A partir de 40 mg (0.2 mmol) del α-amino-β-alenol (–)-**104** se obtuvieron 22 mg (45%) del compuesto menos polar (–)-**106**, y 10 mg (21%) del compuesto más polar (+)-**107** por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos/AcOEt 4:1).

α-Amino-β-hidroxi-aleno (–)-106

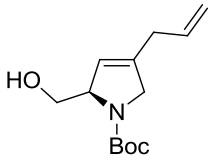


Aceite incoloro

$[\alpha]_D$ = –47.8 (*c* 0.7, $CHCl_3$).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	1.45 (s, 9H, 3CH_3 Boc), 2.67 (d, 2H, *J* = 6.8 Hz, CH_2), 3.66 (dd, 1H, *J* = 11.4, 3.0 Hz, OC*H*H), 3.79 (d, 1H, *J* = 12.0 Hz, OCH*H*), 4.01 (m, 2H, OCH_2), 4.78 (d ancho, 1H, *J* = 8.2 Hz, NCH), 5.08 (m, 2H, =CH_2), 5.59 (s, 1H, =CH), 5.75 (ddt, 1H, *J* = 16.4, 9.4, 6.9 Hz, =CH *alilo*).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	155.1 (C=O), 139.6 (=C^{4ario}), 134.5 (=CH alilo), 119.6 (=CH), 117.2 (=CH_2), 79.4 (OC^{4ario}), 69.4 (OCH_2), 67.6 (OCH_2), 44.2 (NCH), 37.3 (CH_2), 28.4 (3CH_3 Boc).
IR ($CHCl_3$)	3301 (NH), 1737 (C=O), 1215 (C-O) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{13}H_{21}NO_3$: 239.1521 Experimental: 239.1531

2,5-Dihidropirrol (+)-107



Aceite incoloro.

$[\alpha]_D$ = +26.7 (*c* 0.4, $CHCl_3$).

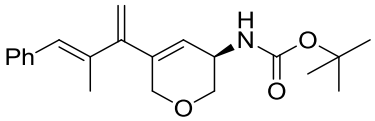
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	1.49 (s, 9H, 3CH_3 Boc), 2.84 (d, 2H, *J* = 6.6 Hz, CH_2), 3.56 (dd, 1H, *J* = 11.4, 7.2 Hz, NC*H*H), 3.75 (dd, 1H, *J* = 11.4, 2.2 Hz, NCH*H*), 4.04 (m, 2H, OCH_2), 4.70 (s ancho, 1H, NCH), 5.09 (s, 1H, =CH), 5.14 (m, 1H, =C*H*H), 5.30 (m, 1H, =CH*H*), 5.81 (m, 1H, =CH *alilo*).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	156.6 (C=O), 139.2 (=C^{4ario}), 134.1 (=CH *alilo*), 120.4 (=CH), 117.2 (=CH_2), 80.6 (OC^{4ario}), 68.1 (NCH), 67.6 (OCH_2), 55.8 (NCH_2), 33.2 (CH_2), 28.5 (3CH_3 Boc).
IR ($CHCl_3$)	2992 (OH), 1754 (C=O), 1188 (C-O) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{13}H_{21}NO_3$: 239.1521 Experimental: 239.1523

I.3.7.5 REACCIÓN DE CICLACIÓN/ACOPLAMIENTO DEL α-AMINO-β-HIDROXI-ALENO (–)-104

Sobre una disolución del α-amino-β-alenol **(–)-104** (1.0 mmol) en *N,N'*-dimetilformamida (5 ml) en atmósfera de argón, se añadieron sucesivamente una disolución del correspondiente alcohol α-alénico protegido **48** (3.0 mmol) en *N,N'*-dimetilformamida (5 ml) y $PdCl_2$ (0.05 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la desaparición del material de partida (c.c.f.). A la mezcla se añadió $NaHCO_3$ y se lavó varias

veces con éter. Las fases orgánicas se lavaron con NaCl, se secaron sobre $MgSO_4$ y el disolvente se eliminó a presión reducida. Los crudos así obtenidos se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando el eluyente adecuado en cada caso.

1,3-Butadienil dihidropirano (–)-108a

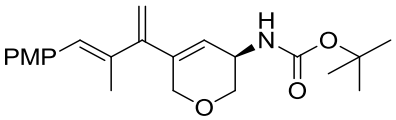


A partir de 50 mg (0.25 mmol) del α-amino-β-alenol (–)-**104** se obtuvieron 37.5 mg (44%) del compuesto (–)-**108a** como un aceite incoloro por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 5:1).

$[\alpha]_D$ = –1.2 (*c* 1.3, $CHCl_3$).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	1.46 (s, 9H, 3CH_3 Boc), 2.01 (d, 3H, *J* = 1.3 Hz, CH_3), 3.79 (m, 2H, OCH_2), 4.22 (m, 2H, OCH_2), 4.85 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz, NCH), 5.01 (d, 1H, *J* = 1.0 Hz, =C*H*H), 5.17 (d, 1H, *J* = 1.12 Hz, =CH*H*), 5.84 (d, 1H, *J* = 4.3 Hz, =CH), 6.52 (s, 1H, =CH), 7.30 (m, 5H, Ph).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	155.2 (C=O), 150.0 (=C^{4rio}), 140.2 (=C^{4rio}), 137.6 (=C^{4rio}), 136.5 (C^{4rio} Ph), 129.7 (CH Ph), 129.1 (2CH Ph), 128.1 (2CH Ph), 126.7 (=CH), 123.2 (=CH), 112.5 (=CH_2), 79.6 (C^{4rio} Boc), 69.4 (OCH_2), 67.3 (OCH_2), 44.2 (NCH), 28.4 (3CH_3 Boc), 17.0 (CH_3).
IR ($CHCl_3$)	3343 (NH), 1709 (C=O), 1236 (C-O) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada $(M\text{-isobuteno}+H)^+$ para $C_{21}H_{27}NO_3$: 286.1443 Experimental: 286.1451

1,3-Butadienil dihidropirano (–)-108b



A partir de 50 mg (0.25 mmol) del α-amino-β-alenol (–)-**104** se obtuvieron 44 mg (47%) del compuesto (–)-**108b** como un aceite incoloro por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 4:1).

$[\alpha]_D$ = –17.1 (*c* 0.6, $CHCl_3$).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	1.45 (s, 9H, 3CH_3 Boc), 2.00 (d, 3H, *J* = 1.2 Hz, CH_3), 3.81 (m, 2H, OCH_2), 3.83 (s, 3H, OCH_3), 4.24 (m, 2H, OCH_2), 4.85 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz, NCH), 4.99 (s, 1H, =C*H*H), 5.14 (s, 1H, =CH*H*), 5.82 (d, 1H, *J* = 4.1 Hz, =CH), 6.45 (s, 1H, =CH), 6.90 (d, 2H, *J* = 8.8Hz, PMP), 7.25 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, PMP).

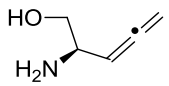
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	159.3 (C=O), 158.3 (OC^{4rio}), 150.2 ($=C^{4rio}$), 134.9 ($=C^{4rio}$), 131.7 ($=C^{4rio}$), 130.3 (2CH PMP), 129.2 (=CH), 127.1 (C^{4rio} PMP), 123.1 (=CH), 113.6 (2CH PMP), 112.2 ($=CH_2$), 81.4 (C^{4rio} Boc), 69.0 (OCH_2), 67.4 (OCH_2), 55.3 (OCH3), 44.2 (NCH), 28.4 ($3CH_3$ Boc), 17.0 (CH_3).
IR ($CHCl_3$)	3237 (NH), 1718 (C=O), 1195 (C-O) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{22}H_{29}NO_4$: 371.2097 Experimental: 371.2099

I.3.7.6 DESPROTECCIÓN DEL α-AMINO-β-HIDROXI-ALENO (–)-104

MÉTODO A: Sobre una disolución del α-amino-β-alenol (1 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadieron Bu_4NPF_6 (0.05 mmol) y $Ca(NTf_2)$ (0.05 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente y en atmósfera de argón. Al finalizar la reacción se añadió $NaHCO_3$ (sat.) y la fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas se secaron sobre $MgSO_4$ y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice.

MÉTODO B: Sobre una suspensión del α-amino-β-alenol (1 mmol) en tolueno se añadió $La[N(SiMe_3)_2]_3$ (0.05 mmol). La mezcla resultante se agitó a reflujo y en atmósfera de argón hasta desaparición del material de partida (c.c.f). Al finalizar la reacción la mezcla se filtró sobre celita con placa filtrante y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice.

α-Amino-β-hidroxi-aleno (+)-109



A partir de 200 mg (1 mmol) del α-amino-β-alenol (–)-**104** se obtuvieron 99 mg (100%) del compuesto (+)-**109** como un aceite incoloro por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 2:1) por el método B.

$[\alpha]_D$ = +9.4 (*c* 0.5, $CHCl_3$).

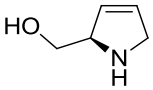
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	4.19 (dd, 1H, *J* = 8.5, 5.6 Hz, OC*H*H), 4.42 (dd, 1H, *J* = 13.7, 6.9 Hz, NCH), 4.57 (t, 1H, *J* = 8.3 Hz, OCH*H*), 4.97 (dt, 2H, *J* = 6.4, 1.7 Hz, =·=CH_2), 5.22 (dd, 1H, *J* = 13.3, 6.7 Hz, CH=·=), 5.32 (s ancho, 1H, OH).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	208.1 (=·=), 90.6 (CH=·=), 78.8 (=·=CH_2), 70.1 (OCH_2), 51.6 (NCH).

IR ($CHCl_3$)	3279 ($OH+NH_2$), 1956 (=·=), 1228 (C-O) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para C_5H_9NO: 99.0684 Experimental: 99.0688

I.3.7.7 SÍNTESIS DEL 2,5-DIHIDRO-1H-PIRROL (+)-110

MÉTODO A: Sobre una disolución del α-amino-β-alenol (1 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió el catalizador $AuCl_3$ (0.05 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente y en atmósfera de argón durante 3 h. Al finalizar, la reacción se filtró sobre celita con placa filtrante y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice.

MÉTODO B: Sobre una disolución del α-amino-β-alenol (1 mmol) en diclorometano (1 ml) se añadió el catalizador de $[PtCl_2(CH_2{=}CH_2)]_2$ (0.01 mmol) y TDMPP (0.02 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente y en atmósfera de argón hasta desaparición del material de partida (c.c.f). Al finalizar, la reacción se añadió NaCl (sat.) y la fase acuosa se extrajo dos veces con AcOEt. Las fases orgánicas se secaron sobre $MgSO_4$ y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice.

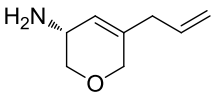
2,5-Dihidropirrol (+)-110	
	A partir de 31 mg (0.31 mmol) del α-amino-β-alenol (+)-**109** se obtuvieron 25 mg (81%) del compuesto (+)-**110** como un aceite incoloro por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 2:1) mediante el método A. $[\alpha]_D$ = +5.4 (*c* 0.5, $CHCl_3$).
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	3.83 (m, 1H, NC*H*H), 4.25 (dd, 1H, *J* = 8.5, 5.1 Hz, OC*H*H), 4.40 (ddt, 1H, *J* = 15.6, 3.0, 2.1 Hz, NCH*H*), 4.61 (t, 1H, *J* = 8.6 Hz, OCH*H*), 4.74 (m, 1H, NCH), 5.91 (dt, 1H, *J* = 5.9, 2.9 Hz, =CH), 6.06 (ddd, 1H, *J* = 5.9, 3.7, 2.1 Hz,=*C*H).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	130.9 (CH=), 128.9 (=CH), 68.7 (OCH_2), 64.6 (NCH), 54.8 (NCH_2).
IR ($CHCl_3$)	3325 (OH+NH), 1247 (C-O) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para C_5H_9NO: 99.0684 Experimental: 99.0687

I.3.7.8 REACCIÓN DE CICLACIÓN/ALILACIÓN DEL α-AMINO-β-HIDROXI-ALENO (+)-109

Sobre una disolución del α-amino-β-alenol (1 mmol) en *N,N'*-dimetilformamida (10 ml) se añadieron secuencialmente el bromuro de alilo (2,5 mmol) y el $PdCl_2$ (0.05 mmol). La reacción se agitó en atmósfera de argón hasta desaparición del material de partida (c.c.f.). Se diluyó con diclorometano y después se lavó varias veces con agua. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida.

A partir de 50 mg (0.5 mmol) del α-amino-β-alenol (+)-**109** se obtuvieron 37 mg (53%) del compuesto menos polar (–)-**111** y 27.4 mg del compuesto más polar (+)-**112** por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos/AcOEt 4:1).

α-Amino-β-hidroxi-aleno (–)-111

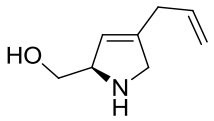


Aceite incoloro

$[\alpha]_D$ = –16.2 (*c* 0.4, $CHCl_3$).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	2.90 (d, 2H, J = 6.6 Hz, CH_2-*alilo*), 3.77 (m, 1H, OC*H*H), 4.22 (dd, 1H, *J* = 8.5, 5.2 Hz, OC*H*H), 4.25 (m, 1H, OCH*H*), 4.57 (t, 1H, *J* = 8.6 Hz, OCH*H*), 4.74 (m, 1H, NCH), 5.13 (m, 2H, =CH_2), 5.53 (m, 1H, =CH), 5.81 (m, 1H, =CH-*alilo*).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	144.3 (=C^{4rio}), 133.6 (CH=), 122.7 (=CH), 117.5 (=CH_2), 69.0 (OCH_2), 64.8 (NCH), 56.5 (OCH_2), 33.1 (CH_3).
IR ($CHCl_3$)	3278 (NH), 1231 (C-O) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_8H_{13}NO$: 139.0997 Experimental: 139.0998

2,5-Dihidropirrol (+)-107



Aceite incoloro.

$[\alpha]_D$ = +10.4 (*c* 0.3, $CHCl_3$).

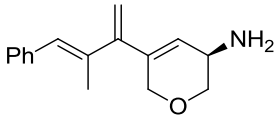
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	2.99 (d, 2H, J = 6.2 Hz, CH_2-*alilo*), 4.03 (m, 1H, NC*H*H), 4.05 (dd, 1H, *J* = 8.5, 7.0 Hz, OC*H*H), 4.54 (t, 1H, *J* = 8.5 Hz, OCH*H*), 4.70 (m, 1H, NCH*H*), 5.10 (m, 2H, =CH_2), 5.19 (m, 1H, NCH), 5.70 (m, 1H, =CH), 5.76 (m, 1H, =CH-*alilo*).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	139.3 (=C^{4rio}), 134.3 (CH=), 128.8 (=CH), 117.1 (=CH_2), 69.8 (OCH_2), 50.0 (NCH), 48.2 (NCH_2), 32.7 (CH_3).
IR ($CHCl_3$)	2920 (OH), 1188 (C-O) cm^{-1}.

I.3.7.9 REACCIÓN DE CICLACIÓN/ACOPLAMIENTO DEL α-AMINO-β-HIDROXI-ALENO (+)-109

Sobre una disolución del α-amino-β-alenol (+)-**109** (1.0 mmol) en *N,N'*-dimetilformamida (5 ml) en atmósfera de argón, se añadieron sucesivamente una disolución del correspondiente alcohol α-alénico protegido **48** (3.0 mmol) en *N,N'*-dimetilformamida (5 ml) y $PdCl_2$ (0.05 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la desaparición del material de partida (c.c.f.). A la mezcla se añadió $NaHCO_3$ y se lavó varias veces con éter. Las fases orgánicas se lavaron con NaCl (sat.), se secaron sobre $MgSO_4$ y el disolvente se eliminó a presión reducida. Los crudos así obtenidos se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando el eluyente adecuado en cada caso.

1,3-Butadienil dihidropirano (–)-113a

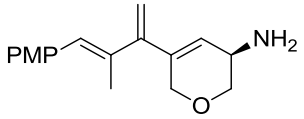


A partir de 50 mg (0.5 mmol) del α-amino-β-alenol (+)-**109** se obtuvieron 68 mg (56%) del compuesto (–)-**113a** como un aceite incoloro por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 5:1).

$[\alpha]_D$ = –5.7 (*c* 1.4, $CHCl_3$).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	1.98 (d, 3H, *J* = 1.4 Hz, CH_3), 4.02 (ddd, 1H, *J* = 14.7, 4.2, 2.3 Hz, (OC*H*H), 4.28 (dd, 1H, *J* = 8.6, 5.0 Hz, OC*H*H), 4.58 (ddd, 1H, *J* = 14.7, 2.7, 1.6 Hz, OCH*H*), 4.62 (t, 1H, *J* = 8.7 Hz, OCH*H*), 4.87 (m, 1H, NCH), 5.11 (s, 1H, =C*H*H), 5.27 (s, 1H, =CH*H*), 5.83 (c, 1H, *J* = 1.7 Hz, =CH), 6.48 (s, 1H, =CH), 7.32 (m, 5H, Ph).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	146.1 (=C^{4rio}), 143.4 (=C^{4rio}), 137.4 (=C^{4rio}), 136.7 (C^{4rio} Ph), 129.3 (=CH), 129.0 (2CH Ph), 128.2 (2CH Ph), 126.8 (CH Ph), 125.9 (=CH), 115.1 (=CH_2), 68.6 (OCH_2), 65.2 (NCH), 55.1 (OCH_2), 18.1 (CH_3).
IR ($CHCl_3$)	3454 (NH_2), 1236 (C-O) cm^{-1}.

1,3-Butadienil dihidropirano (–)-113b



A partir de 50 mg (0.5 mmol) del α-amino-β-alenol (+)-**109** se obtuvieron 71 mg (52%) del compuesto (–)-**113b** como un aceite incoloro por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 4:1).

$[\alpha]_D = -1.8$ (*c* 1.2, $CHCl_3$).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	1.05 (d, 3H, *J* = 1.3 Hz, CH_3), 3.83 (s, 3H, OCH_3), 4.01 (ddd, 1H, *J* = 14.7, 4.2, 2.3 Hz, (OC*H*H), 4.28 (dd, 1H, *J* = 8.6, 5.1 Hz, OC*H*H), 4.57 (ddd, 1H, *J* = 14.7, 2.7, 1.6 Hz, OCH*H*), 4.61 (t, 1H, *J* = 8.7 Hz, OCH*H*), 4.86 (m, 1H, NCH), 5.09 (s, 1H, =C*H*H), 5.24 (s, 1H, =CH*H*), 5.81 (c, 1H, *J* = 1.7 Hz, =CH), 6.41 (s, 1H, =CH), 6.90 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, PMP), 7.26 (d, 2H, *J* = 7.1 Hz, PMP).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	163.2 (OC^{4rio}), 146.3 ($=C^{4rio}$), 143.6 ($=C^{4rio}$), 135.0 ($=C^{4rio}$), 130.2 (2CH PMP), 130.0 (C^{4rio} PMP), 128.8 (=CH), 125.8 (=CH), 114.8 ($=CH_2$), 113.7 (2CH PMP), 68.7 (OCH_2), 65.2 (NCH), 55.3 (OCH_3), 55.2 (OCH_2), 18.0 (CH_3).
IR ($CHCl_3$)	3461 (NH_2), 1228 (C-O) cm^{-1}.

CAPÍTULO II

REACCIONES DE REAGRUPAMIENTO CATALIZADAS POR HIERRO EN ALQUINIL- Y ALENIL-β-LACTAMAS

II. REACCIONES DE REAGRUPAMIENTO CATALIZADAS POR HIERRO EN ALQUINIL- Y ALENIL-β-LACTAMAS

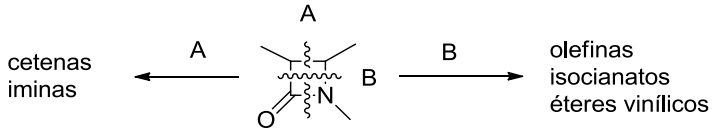
II.1. ANTECEDENTES

II.1.1. EL NÚCLEO β-LACTÁMICO COMO SINTÓN EN QUÍMICA ORGÁNICA

Aparte de sus numerosas aplicaciones farmacológicas, el anillo β-lactámico es interesante en Síntesis Orgánica, ya que puede utilizarse como material de partida para preparar variadas estructuras, entre las que se encuentran α- y β- aminoácidos, alcaloides, heterociclos, taxoides, y otros tipos de compuestos de interés biológico y médico.[354]

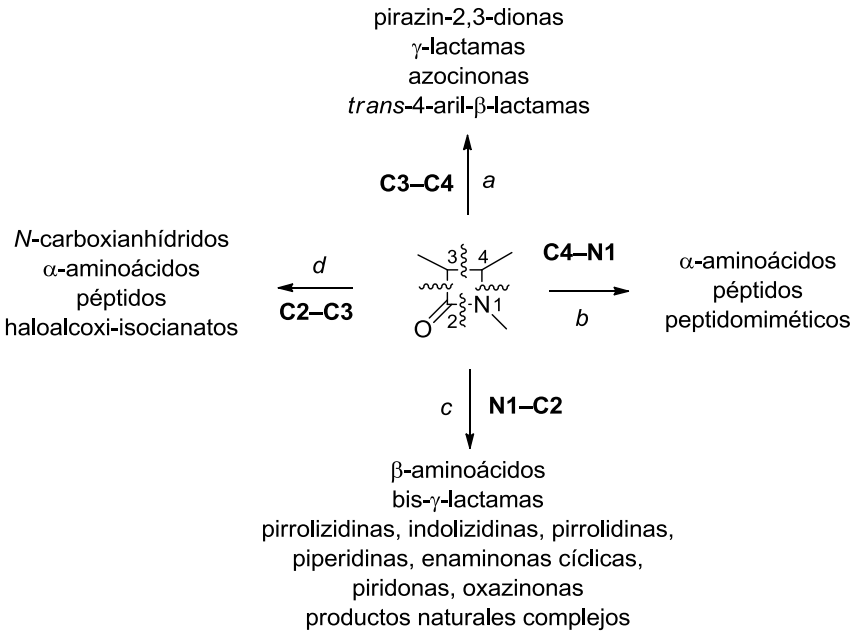
El desarrollo de métodos de síntesis partiendo del anillo de 2-azetidinona se conoce como el método del sintón β-lactámico. Este método se basa en la elevada tensión anular del núcleo β-lactámico, que determina que la ruptura por cualquiera de los cuatro enlaces sencillos que lo conforman resulte fácilmente inducible, haciendo de este heterociclo un intermedio sintético muy versátil para la preparación estereocontrolada de numerosos productos nitrogenados de interés biológico.

La ruptura más conocida e importante del anillo β-lactámico es la que se produce por el enlace N1–C2, ya que es la responsable de la actividad antibacteriana de estas moléculas. Sin embargo, se conocen ejemplos de ruptura selectiva de los restantes enlaces del anillo β-lactámico, así como de la ruptura simultánea de dos de sus enlaces (fragmentación) dando lugar a productos muy variados (Esquemas II.1 y II.2).



Esquema II.1

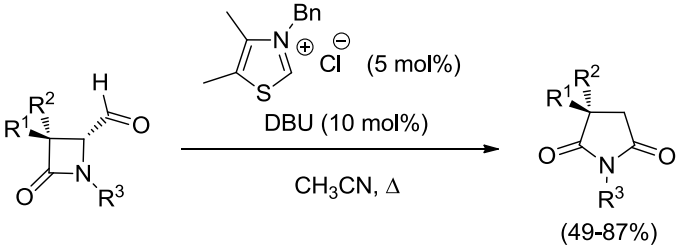
354 Para revisiones, véanse: (a) I. Ojima, E. S. Zuniga, J. D. Seitz, *Top Heterocycl. Chem*, **2013**, *30*, 1, (a) B. Alcaide, P. Almendros, C. Aragoncillo, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4437; (b) B. Alcaide, P. Almendros, *Curr. Med. Chem.* **2004**, *11*, 1921; (c) A. R. A. S. Deshmukh, B. M. Bhawal, D. Krishnaswamy, V. V. Govande, B. A. Shinkre, A. Jayanthi, *Curr. Med. Chem.* **2004**, *11*, 1889; (d) B. Alcaide, P. Almendros, *Synlett* **2002**, 381; (e) C. Palomo, J. M. Aizpurua, I. Ganboa, M. Oiarbide, *Synlett* **2001**, 1813; (f) B. Alcaide, P. Almendros, *Chem. Soc. Rev.* **2001**, *30*, 226; (g) I. Ojima, F. Delaloge, *Chem. Soc. Rev.* **1997**, *26*, 377; (h) M. S. Manhas, D. R. Wagle, J. Chiang, A. K. Bose, *Heterocycles* **1988**, *27*, 1755.



Esquema II.2

Nuestro grupo ha estudiado con profusión esta metodología y algunos de los resultados en rupturas del anillo diferentes a la N1–C2 se muestran a continuación.

Se han estudiado diversas rupturas del enlace N1–C4,[355] como la expansión de 4-oxoazetidin-2-carbaldehídos a succinimidas enantiopuras realizada de manera catalítica con una sal de tiazolio como precatalizador y en presencia de base (Esquema II.3).[356]



Esquema II.3

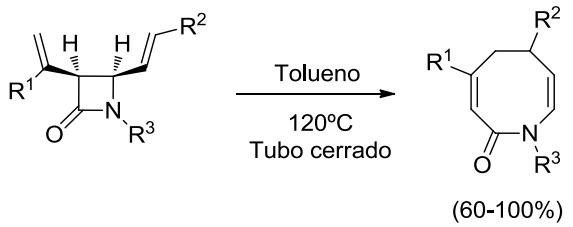
Para el caso de ruptura del enlace C3–C4,[357] se puede mencionar la reacción de reordenamiento de Cope en la que el enlace C3–C4 de la β-lactama constituye el enlace

355 Para ejemplos seleccionados véanse: (a) B. Alcaide, P. Almendros, M. C. Redondo *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 3707; (b) B. Alcaide, P. Almendros, M. C. Redondo, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1765; (c) B. Alcaide, P. Almendros, C. Pardo, C. Rodríguez-Ranera, A. Rodríguez-Vicente. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3106.

356 B. Alcaide, P. Almendros, G. Cabrero, M. P. Ruiz, *Chem. Commun*. **2007**, 4788.

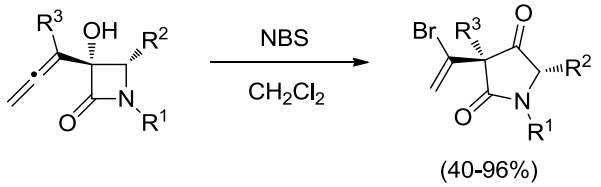
357 Para referencias seleccionadas véanse: (a) B. Alcaide, P. Almendros, G. Cabrero, M. P. Ruiz, *Chem. Commun.* **2008**, 615; (b) B. Alcaide, P. Almendros, N. R. Salgado, A. Rodríguez-Vicente, *J. Org. Chem*. **2000**, *65*, 4453.

central del sistema de 1,5-hexadieno. Esta reacción proporciona azocinonas, en algunos casos ópticamente puras, de manera simple y eficaz (Esquema II.4).[358]



Esquema II.4

También se han llevado a cabo estudios sobre la ruptura del enlace C2–C3.[359] Se ha conseguido la síntesis de derivados del ácido tetrámico promovida por *N*-bromosuccinimida por apertura del anillo de 2-azetidinona en α-alenoles-β-lactámicos (Esquema II.5).[360]



Esquema II.5

La ruptura del enlace amídico N1–C2 de la β-lactama ha sido objeto de un gran número de investigaciones desde los primeros ejemplos de la misma, recogidos por Bose en su revisión de 1976.[361] En nuestro grupo se han descrito varios ejemplos de la misma.[362] Se sabe que este proceso ocurre fundamentalmente por el ataque de un agente nucleófilo, que incluso puede ser una molécula de agua, al carbono carbonílico. Por ello, las β-lactamas pueden ser consideradas como formas cíclicas de β-aminoácidos, donde el grupo ácido y

---

358 (a) P. Almendros, C. Aragoncillo, G. Cabrero, R. Callejo, R. Carrascosa, A. Luna, T. Martínez del Campo, M. C. Pardo, M. T. Quirós, M. C. Redondo, C. Rodríguez-Ranera, A. Rodríguez-Vicente, M. P. Ruiz, *Arkivoc*, **2010**, 79; (b) B. Alcaide, C. Rodriguez-Ranera, A. Rodríguez-Vicente, *Tetrahedron Lett*. **2001**, *42*, 3081.

359 Para referencias seleccionadas véanse: (a) B. Alcaide, P. Almendros, C. Aragoncillo, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 3646; (b) B. Alcaide, P. Almendros, C. Aragoncillo, *Chem. Commun.* **2000,** 757.

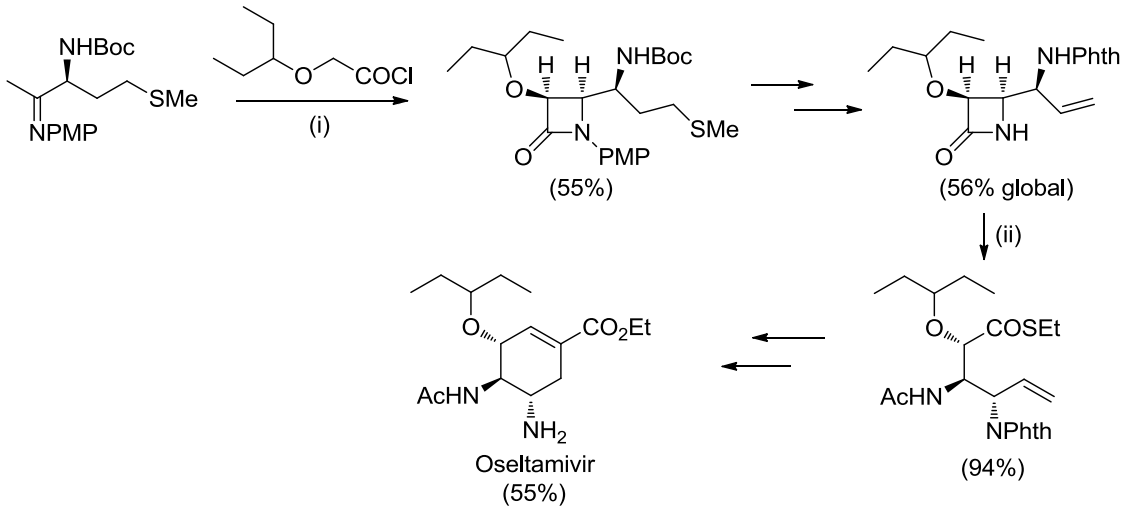
360 (a) B. Alcaide, P. Almendros, A. Luna, S. Cembellín, M. Arnó, L. R. Domingo, *Chem. Eur. J*. **2011**, *17*, 11559; (b) B. Alcaide, P. Almendros, A. Luna, M. R. Torres, *Adv. Synth. Catal*. **2010**, *352,* 621.

361 M. S. Manhas, S. G. Amin, A. K. Bose, *Heterocycles,* **1976**, *5*, 669.

362 Para referencias seleccionadas véanse: (a) B. Alcaide, P. Almendros, G. Cabrero, M. P. Ruiz, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7980; (b) B. Alcaide, P. Almendros, M. C. Redondo, M. P. Ruiz, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8890; (c) B. Alcaide, P. Almendros, J. M. Alonso, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 5793; (d) B. Alcaide, P. Almendros, J. M. Alonso, M. F. Aly, *Chem. Eur. J*. **2003**, *9*, 3415.

amino se encuentran protegidos simultáneamente. Por lo tanto, la aplicación más directa de este tipo de apertura del anillo de 2-azetidinona es la síntesis de β-aminoácidos y derivados,[363] cuya importancia viene dada por su actividad biológica como inhibidores de enzimas o como sustitutos de α-aminoácidos en la construcción de péptidos con propiedades conformacionales únicas.[364] Asimismo, la rigidez inherente al núcleo β-lactámico hace que esta metodología sea con frecuencia altamente quimioselectiva.

Este tipo de ruptura del enlace N1–C2 del anillo de β-lactama ha sido utilizado por Mandai y col. en una etapa intermedia de su síntesis altamente enantioselectiva del oseltamivir a partir de *L*-metionina. La reacción se Staudinger y posterior ruptura de la 2-azetidinona generada se utilizaron para conseguir los tres centros quirales contiguos de la molécula de oseltamivir en la configuración adecuada (Esquema II.6).[365]



Condiciones: (i) *i*-PrNEt, CH_2Cl_2, 0ºC a t.a., noche, (ii) LHMDS, THF, –78ºC, 15 min., AcCl, –78ºC, 1h, EtSH-Et_3N, –78ºC a –20ºC, 3.5h.

Esquema II.6

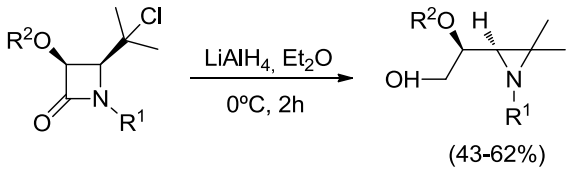
363 Para trabajos recientes, véase: (a) L. Kiss, E. Forró, F. Fülöp, *Tetrahedron,* **2012**, *68*, 4438 y referencias allí citadas; (b) L. Kiss, E. Forró, S. Fustero, F. Fülöp, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 6528. Véanse también: (c) C. Palomo, J. M. Aizpurua, I. Ganboa, M. Oiarbide, En *Enantioselective Synthesis of β-Amino Acids*, Second Edition; E. Juaristi, V. Soloshonok, Eds.; Wiley-Interscience: New Jersey, **2005**; Vol. 20, pp. 477-495; (d) R. Angelaud, Y.-L. Zhong, P. Maligres, J. Lee, D. Askin, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1949 (e) C. Palomo, J. M. Aizpurua, I. Ganboa, M. Oiarbide, *Curr. Med. Chem.* **2004**, *11*, 1837; (f) A. R. A. S. Deshmukh, B. M. Bhawal, D. Krishnaswamy, V. V. Govande, B. A. Shinkre, A. Jayanthi, *Curr. Med. Chem.* **2004**, *11*, 1889.

364 R. P. Cheng, S. H. Gellman, W. F. DeGrado, *Chem. Rev*. **2001**, *101*, 3219.

365 T. Oshitari, T. Mandai, *Synlett* **2009**, *5*, 787.

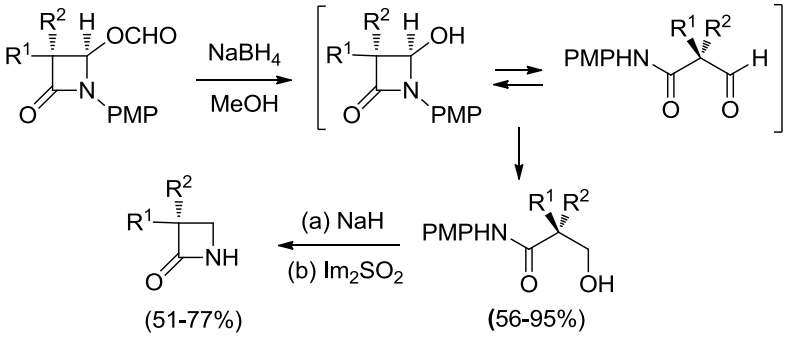
La utilidad del anillo β-lactámico no se restringe sólo a la síntesis de compuestos de cadena abierta. Este anillo ha sido considerablemente investigado para la obtención de heterociclos de diferente tipo y tamaño.[366]

De Kimpe y col. han desarrollado un método de obtención de 2-(1-alcoxi-2-hidroxietil)aziridinas enantiopuras partiendo de 4-(1-cloroalquil)-2-azetidinonas.[367] La formación de estos productos tiene lugar por apertura reductora de la β-lactama con $LiAlH_4$ y posterior sustitución nucleófila intramolecular del halógeno (Esquema II.7).



Esquema II.7

Una aplicación diferente ha sido la síntesis de β-lactamas no sustituidas en la posición C4 a partir de 4-(formiloxi)-β-lactamas, desarrollada por nuestro grupo.[368] El proceso global incluye los tratamientos secuenciales con $NaBH_4$ y base. La reducción del grupo formiloxi para dar las β-hidroxiamidas debe implicar la formación de las α-formilamidas (tautómeros de cadena abierta de las 4-hidroxi-β-lactamas). La posterior activación del grupo hidroxilo resultante facilita su sustitución intramolecular por parte del nitrógeno amídico en condiciones básicas, generando así los productos (Esquema II.8).



Esquema II.8

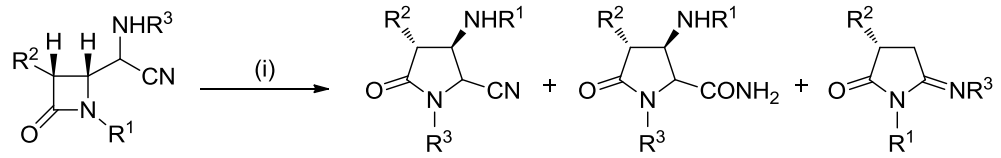
---

366 Para algunas referencias recientes, véanse: (a) Z.-Y Ge, Q.-M. Xu, X.-D Fei, T. Tang, Y.-M. Zhu, S.-J. Ji, *J. Org. Chem*. **2013**, *78*, 4524; (b) Y. Hu, X. Fu, X.; B.-D. Barry, B.-D.; X. Bi, D. Dong, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 690; (c) D. Núñez-Villanueva, M. A. Bonache, L. Infantes, M. T. García-López, M. Martín-Martínez, R. González-Muñiz, *J. Org. Chem.* **2011**; (d) R. Raj, V. Mehra, P. Singh, V. Kumar, G. Bhargava, M. P. Mahajan, S. Handa, L. M. Slaughter, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2697.

367 W. Van Brabandt, Y. Dejaegher, R. Van Landeghem, N. De Kimpe, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1101.

368 B. Alcaide, M. F. Aly, M. A. Sierra, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8819.

En el caso de la apertura del anillo de 2-azetidinona para la obtención de heterociclos de 5 miembros, es común la obtención de anillos de pirrolidinona (γ-lactama). Recientemente, en nuestro grupo de investigación se ha estudiado la expansión selectiva de α-aminonitrilos β-lactámicos a 5-ciano-2-pirrolidinonas en medio ácido.[369] Sin embargo, cuando se lleva a cabo la reacción a partir de α-aminonitrilos alifáticos con metóxido sódico, se produce la formación de 5-carbamoil-2-pirrolidinonas como producto mayoritario. Por el contrario, la expansión de *N*-(*p*-metoxifenil)aminonitrilos en medio básico conduce a las 5-imino-2-pirrolidinonas de manera exclusiva (Esquema II.9).

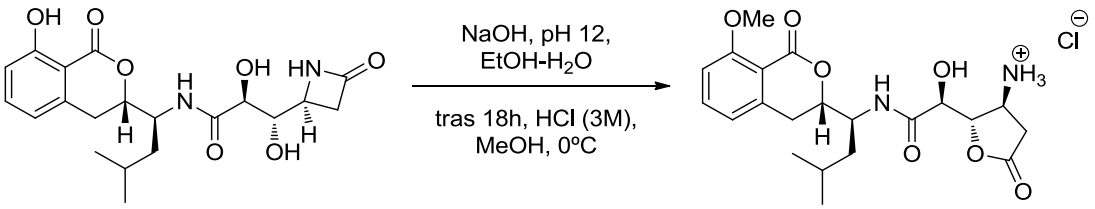


(i) Condiciones:

H_2SO_4/MeOH (R^3 = alquilo o arilo)	35-80%	–	–
MeONa/MeOH (R^3 = alquilo)	14-18%	57-67%	9-14%
MeONa/MeOH (R^3 = arilo)	–	–	38-41%

Esquema II.9

Además, a partir del anillo de 2-azetidinona es posible la síntesis de γ-lactonas. Un ejemplo interesante es la síntesis del antibiótico amicoumacina C llevada a cabo por Broady y col. En esta síntesis, el tratamiento del anillo β-lactámico con hidróxido sódico seguido de tratamiento con metanol y ácido induce la formación del anillo de γ-lactona (Esquema II.10).[370] En este caso el tratamiento con base abre tanto el anillo de β-lactama como el anillo de δ-lactona también presente en la estructura, pero posteriormente un proceso de bis-lactonización permite conseguir la estructura final en la que la agrupación de δ-lactona parece no haberse alterado.



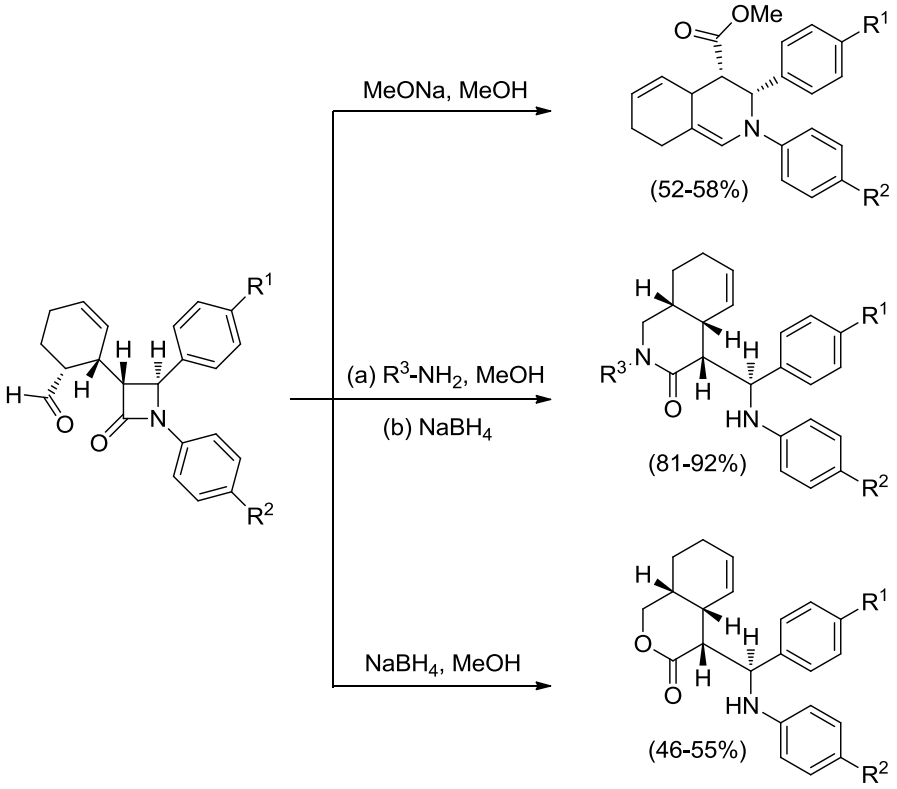
Amicoumacina C
(Cuantitativo)

Esquema II.10

369 B Alcaide, P. Almendros, G. Cabrero, M. P. Ruiz, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 10761.

370 S. D. Broady, J. E. Rexhausen, E. J: Thomas, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1999,** 1083.

La formación de heterociclos de 6 eslabones también se ha descrito. Un ejemplo de reacción de apertura N1–C2 se llevó a cabo por Kumar y col.[371] El proceso tiene lugar por una amidolisis intermolecular seguida de una ciclación intramolecular. En función del nucleófilo que ataca al grupo carbonílico del enlace amida se da la formación diastereoselectiva de hexahidroisoquinolinas, hexahidroisoquinolonas o hexahidroisocromonas funcionalizadas (Esquema II.11).

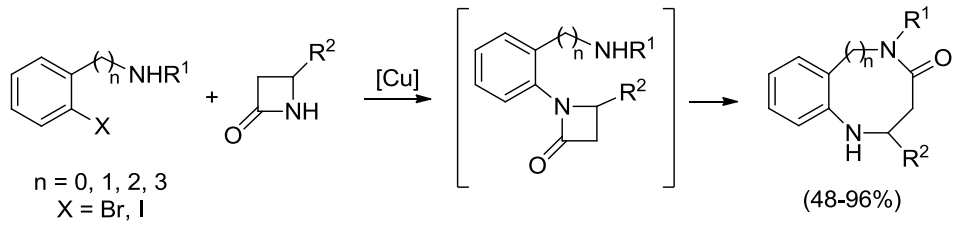


Esquema II.11

Asimismo es posible la síntesis de heterociclos de mayor tamaño, que normalmente son difíciles de preparar debido a razones entálpicas y entrópicas. En ese sentido, el método descrito por Buchwald y col. permite la preparación de anillos nitrogenados de siete a diez eslabones.[372] Se trata de un proceso tándem en el que, tras el acoplamiento de una β-lactama y un bromuro o yoduro de arilo catalizado por cobre, se produce una transamidación intramolecular por ruptura del enlace N1–C2 del anillo β-lactámico y la consiguiente expansión de anillo (Esquema II.12).

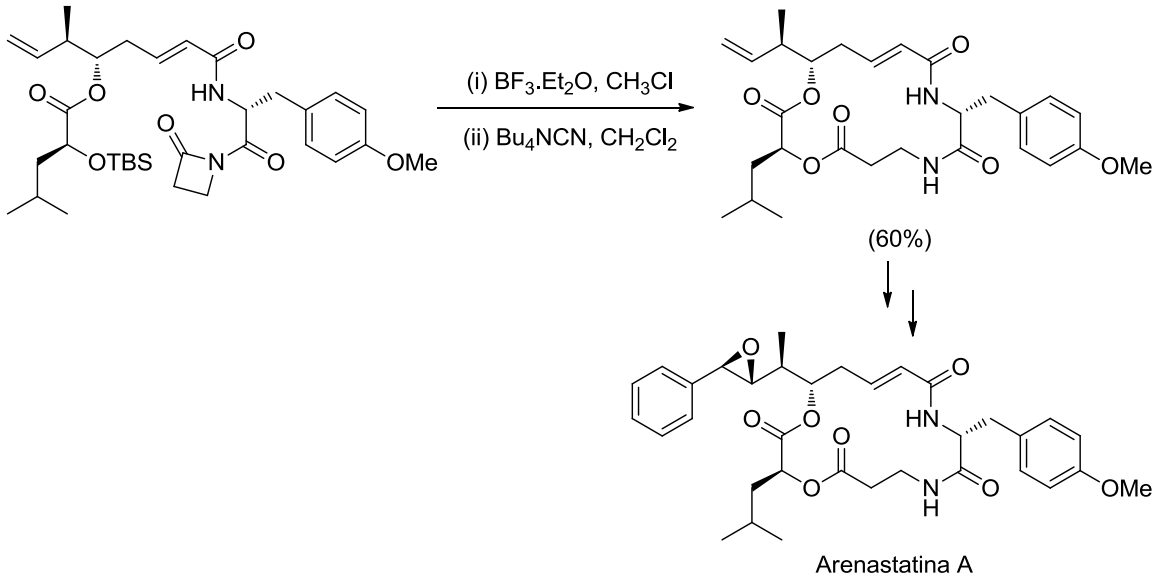
371 V. Mehra, V. Kumar, *Tetrahedron*, **2013**, *69*, 3857.

372 S. L: Buchwald, A. Klapars, S. Parris , K. W. Anderson, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3529.



Esquema II.12

Finalmente, la fragmentación del enlace amídico en β-lactamas posibilita también la preparación de macrociclos. Georg y col. han llevado a cabo la síntesis de la arenastatina A, un macrociclo anticancerígeno, a partir de la macrolactonización de una *N*-acil-β-lactama.[373] La reacción tiene lugar en dos pasos, primero la desprotección del grupo TBS, seguida del ataque del grupo OH generado al carbono carbonílico de la 2-azetidinona (Esquema II.13)



Esquema II.13

373 R. Vidya, M. J. Eggen, S. K. Nair, G. I. Georg, R. H. Himes, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9687.

II.1.2. IMPORTANCIA DEL HIERRO COMO CATALIZADOR EN QUÍMICA ORGÁNICA

El hierro es el metal de transición más abundante en la superficie de la Tierra y el cuarto elemento en orden de abundancia en la corteza terrestre. Este elemento es considerado uno de los más importantes incluso en el Universo, entre otras razones porque junto con el níquel es uno de los componentes principales del núcleo de la Tierra. Además, el hierro es un constituyente esencial del acero, encontrado en numerosas construcciones. Pero la importancia del hierro no se debe sólo a su forma metálica. Este elemento participa en numerosos procesos biológicos, uno de los más conocidos es su implicación en el transporte de oxígeno en la sangre, ya que se encuentra presente en la hemoglobina.

En el campo de la química existen numerosos compuestos de hierro. Los más numerosos son aquellos asociados a los estados de oxidación más frecuentes de este elemento, el Fe(II) y el Fe(III), aunque se conocen compuestos en los que el hierro se encuentra en otros estados de oxidación.

Las sales de hierro han aparecido recientemente en el campo de la catálisis como alternativa a otros metales de transición, debido a su bajo coste, a su baja toxicidad y a su carácter medioambientalmente benigno.[374] Entre las sales de este metal las más comunes son los haluros, especialmente los cloruros ($FeCl_2$ y $FeCl_3$). El cloruro de hierro(III) ha demostrado ser, además de un ácido de Lewis moderadamente fuerte, un buen catalizador en numerosos procesos.[375] Debido a las condiciones de reacción suaves, la facilidad de procesado de las reacciones y los buenos rendimientos obtenidos, tanto el $FeCl_3$ como su forma hexahidratada se han utilizado ampliamente en Síntesis Orgánica.

Cabe destacar el papel de este catalizador en procesos tan conocidos como la reacción de Friedel-Crafts,[376] la condensación aldólica cruzada[377] o la adición de

---

374 Para algunas revisiones, véanse: (a) K. Gopalaiah, *Chem. Rev*. **2013**, *113*, 3248; (b) C.-M. Che, C.-Y. Zhou, E. L.-M. Wong, *Top. Organomet. Chem*. **2011**, *33*, 111; (c) E. Nakamura, N. Yoshikai, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6061; (d) A. Correa, O. García Mancheño, C. Bolm, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1108; (e) S. Enthaler, K. Junge, M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed*. **2008**, *47*, 3317; (f) C. Bolm, J. Legros, J. L. Paih, L. Zani, *Chem. Rev*. **2004**, *104*, 6217.

375 Para algunas revisiones, véanse: (a) J. E. M. N. Klein, B. Plietker, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11,* 1271; (b) J. I. Padrón, V. S. Martín, *Top. Organomet. Chem*. **2011**, *33*, 1; (c) D. D. Díaz, P. O. Miranda, J. I. Padrón, V. S. Martín, *Curr. Org. Chem*. **2006**, *10*, 457.

376 (a) J. Wang, L. Zhang, Y. Jing, W. Huang, X. Zhou, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4978; (b) G. A. Olah*, Friedel-Crafts Chemistry,* Wiley-Interscience: New York, London, Sydney, Toronto, **1973**.

377 H. Li, W. Li, Z. Li, *Chem. Commun.* **2009**, 3264.

Michael,[378] entre muchos otros. Además, este catalizador se ha usado en combinación con algunos ligandos, principalmente el DMEDA, en *N*-, *O*- o *S*-arilaciones [379] o en acoplamientos de Sonogashira.[380]

Recientemente, los catalizadores de hierro están cobrando importancia en las reacciones de acoplamiento cruzado.[381] Hasta ahora el catalizador por excelencia en este tipo de reacciones ha sido el paladio, pero las sales de este metal son caras y tóxicas, lo que hace de los derivados de hierro una alternativa a tener en cuenta.

La gran cantidad de trabajo realizado en los últimos años en relación a las reacciones catalizadas por sales de hierro hace imposible hacer una revisión detallada en este apartado.[382] A continuación, se exponen algunos ejemplos de reacciones catalizadas por hierro de particular relevancia para este Capítulo.

Se han descrito algunas reacciones de alenos promovidas por hierro. En particular, en nuestro grupo de investigación, se ha llevado a cabo una reacción de halogenación, seguida de reordenamiento, de alenoles oxindólicos que permite la obtención de 3-halodienil oxindoles de manera eficiente y con total selectividad (Esquema II.14).[383] En este caso, la sal de hierro se utiliza en cantidad estequiométrica y actúa como ácido de Lewis interaccionando con el grupo alcohol de la molécula de partida.

---

378 M. M. Dell'Anna, V. Gallo, P. Mastrorilli, C. F. Nobile, G. Romanazzi, G. P. Suranna, *Chem. Commun.* **2002**, 434.

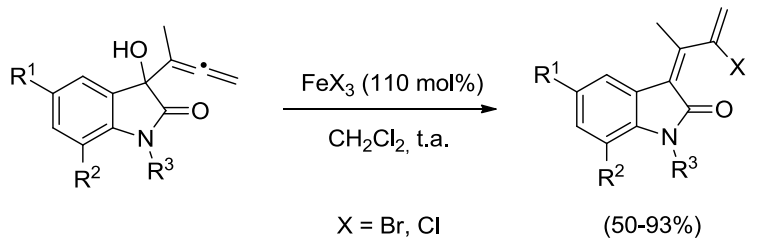
379 (a) J. Wu, C. H. Lin, C. F. Lee, *Chem. Commun*. **2009**, 4450; (b) O. Bistri, A. Correa, C. Bolm, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 586; (c) A. Correa, M. Carril, C. Bolm, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 10919.

380 X. Xie, X. Xu, H. Li, X. Xu, J. Yang, Y. Li, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1263.

381 Para algunas revisiones, véanse: (a) X. Sun, J. Li, X. Huang, C. Sun, *Curr. Inorg. Chem*. **2012**, *2*, 64; (b) W. M. Czaplik, M. Mayer, J. Cvengros, A. J. von Wangelin, *ChemSusChem* **2009**, *2*, 396; (c) B. D. Sherrym, A. Fünster, *Acc. Chem. Res*. **2008**, *41*, 1500.

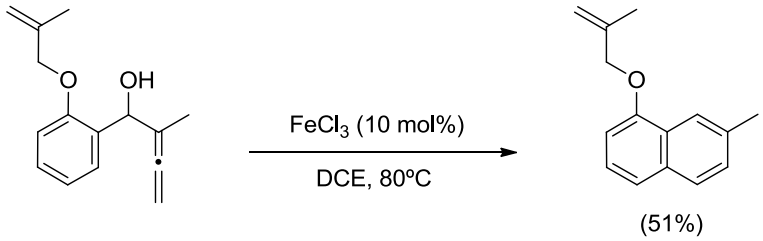
382 Para algunos ejemplos recientes, véanse: (a) J. M. Hoyt, K. T. Sylvester, S. P. Semproni, P. J: Chirik, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 4862; (b) T. Zhang, W. Bao, *J. Org. Chem*. **2013**, *78*, 1317; (c) G. Chai,R. Zeng, C. Fu, S. Ma, *Eur. J. Org. Chem*. **2013**, 148; (d) Y. Chen, K. Li, X. Liu, J. Zhu, B. Chen, *Synlett,* **2013**, *24*, 130; (e) J. Kaschel, T. F. Schneider, D. B. Werz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012,** *51*, 7085; (f) C. J. Adams, R. B. Bedford, E. Carter, N. J. Gower, M. F. Haddow, J. N. Harvey, M. Huwe, M. Á. Cartes, S. M. Mansell, C. Mendoza, D. M. Murphy, E. C. Neeve, J. Nunn., *J. Am. Chem. Soc.*, **2012** *134*, 1; (g) Y. Wang, X. Bi, W.-Q. Li, D. Li, Q. Zhang, Q. Liu, B. S. Ondon, *Org. Lett*. **2011**, *13*, 1722; (h) M. S. Chen, M. C. White, *Science***,** **2010**, *327*, 566.

383 B. Alcaide, P. Almendros, A. Luna, N. Prieto, *J. Org. Chem*. **2012**, *77*, 11388.



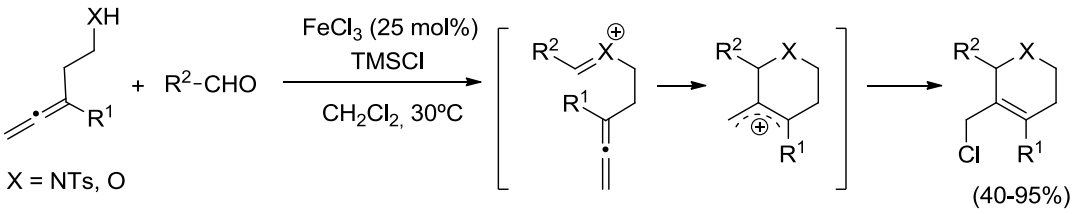
Esquema II.14

También en nuestro grupo, se investigó la reactividad de un enalenol aromático utilizando cantidades catalíticas de tricloruro de hierro y se observó que la reacción tenía lugar por el aleno mediante una carbociclación que permitió la síntesis de un naftaleno (Esquema II.15).[384] En el Capítulo anterior se vio que cuando esta misma reacción se realizaba con catalizadores de oro o platino se obtenían los correspondientes dihidrofuranos producto de una reacción de oxiciclación *5-endo*.[385]



Esquema II.15

Recientemente, una reacción de β-sulfonamidoalenos o β-alenoles con aldehídos utilizando tricloruro de hierro como catalizador ha sido desarrollada en el grupo de Ma y col. Este proceso, conocido como reacción de Prins, permite la síntesis de anillos de tetrahidropiridina o dihidropirano funcionalizados con alta selectividad, debido a la estabilidad del catión formado durante el curso de la reacción (Esquema II.16).[386]



Esquema II.16

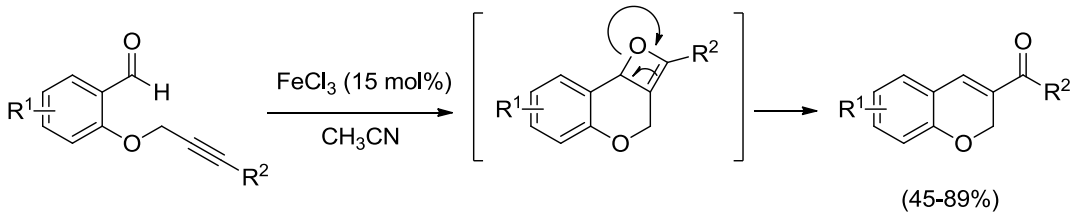
---

384 B. Alcaide, P. Almendros, T. Martínez del Campo, M. C. Redondo, I. Fernandez, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 15005.

385 Veánse referencias 53 y 67.

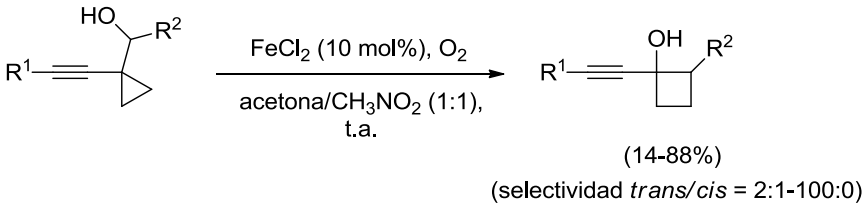
386 J. Cheng, X. Tang, S. Ma, *ACS Catal.* **2013**, *3*, 663

También pueden encontrarse en la bibliografía reacciones de alquinos en presencia de catalizadores de hierro. Un ejemplo es la reacción de metátesis entre un alquino y un grupo carbonilo llevada a cabo por el grupo de Jana. Esta reacción permite la síntesis de 2*H*-cromenos en condiciones suaves y con alta economía atómica (Esquema II.17).[387]



Esquema II.17

Como antecedente interesante desde el punto de vista del presente trabajo, se han llevado a cabo numerosas reacciones de expansión de anillos de tres y cuatro miembros catalizadas por metales.[388] En particular, Jiao y col. han estudiado la expansión de alquinil ciclopropil alcoholes para dar alquinil ciclobutanoles a través de un desplazamiento 1,2 de carbono (Esquema II.18).[389] En esta reacción el sistema utilizado como catalizador es $FeCl_2$ en presencia de O_2. El mecanismo que se propone para el proceso implicaría una oxidación inicial por parte del oxígeno del catalizador de Fe(II) a una especie de Fe(III) que sería la especie catalíticamente activa.



Esquema II.18

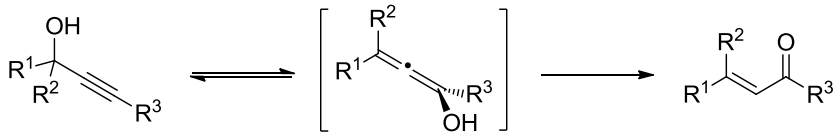
387 K. Bera, S. Sarkar, S. Biswas, S. Maiti, U. Jana, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 3539

388 D. J. Mack, J. T. Njardarson, *Adv. Synth. Catal*. **2013**, *3*, 272.

389 A. Chen, R. Lin, Q. Liu, N. Jiao, *Chem. Commun*. **2009**, 6842.

II.1.3. REACCIÓN DE REORDENAMIENTO DE MEYER–SCHUSTER

El reordenamiento de Meyer–Schuster es la transformación promovida por ácido de alcoholes propargílicos secundarios y terciarios en compuestos carbonílicos α,β-insaturados, que procede a través de una migración 1,3 de hidroxilo seguida de tautomerización (Esquema II.19)



Esquema II.19

Esta reacción es muy atractiva desde el punto de vista de la Química Orgánica ya que es eficiente, selectiva y transcurre con una alta economía atómica.[390] Los productos del reordenamiento de Meyer–Schuster son compuestos carbonílicos α,β-insaturados que se suelen preparar siguiendo estrategias derivadas de la condensación aldólica[391] o la reacción de Wittig.[392] Además, los sustratos para la reacción de Meyer–Schuster son alcoholes propargílicos, que pueden obtenerse con relativa facilidad.

El primer ejemplo de esta reacción fue descrito por Meyer y Schuster en 1922.[393] El principal problema de este proceso era que tenía lugar en medio ácido y a elevadas temperaturas. Estas condiciones de reacción eran demasiado severas y limitaban la aplicabilidad de la reacción a un reducido número de sustratos.

Otro problema concerniente a este proceso es que existen otras reacciones de alcoholes propargílicos que pueden competir con el reordenamiento de Meyer–Schuster. La principal competencia viene dada por el reordenamiento de Rupe, que se produce en las mismas condiciones, en alcoholes propargílicos que tienen hidrógenos en posición β al grupo hidroxilo (Esquema II.20). En este caso el desplazamiento formal de hidroxilo es 1,2, en lugar de 1,3 como en el caso de la reacción de Meyer–Schuster.

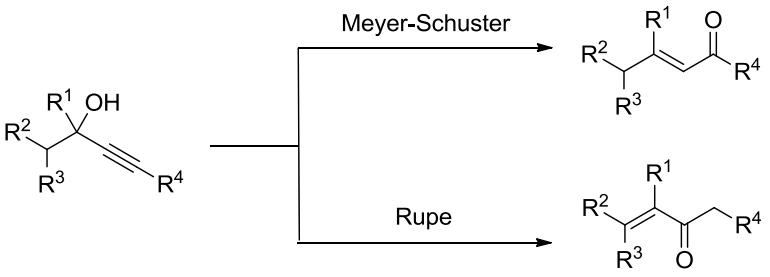
---

390 Para revisiones sobre economía atómica, véanse: (a) B. M. Trost, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34,* 259; (b) B. M. Trost, *Science*, **1991**, *254*, 1471.

391 L. Kürti, B. Czakó, *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*; Elsevier: New York, NY, **2003**; pp 8-9 y referencias allí citadas.

392 Para algunas revisiones, véanse: (a) C. J. O'Brien, J. L. Tellez, Z. S. Nixon, L. J. Kang, A. L. Carter, S. R. Kunkel, K. C. Przeworski, G. A. Chass, *Angew. Chem. Int. Ed*. **2009**, *48*, 6836; (b) A. Abell, D. M. K. Edmonds en *Organophosphorus Reagents*, P. J. Murphy, Ed; Oxford University Press, Oxford, UK, **2004**, pp. 99-127.

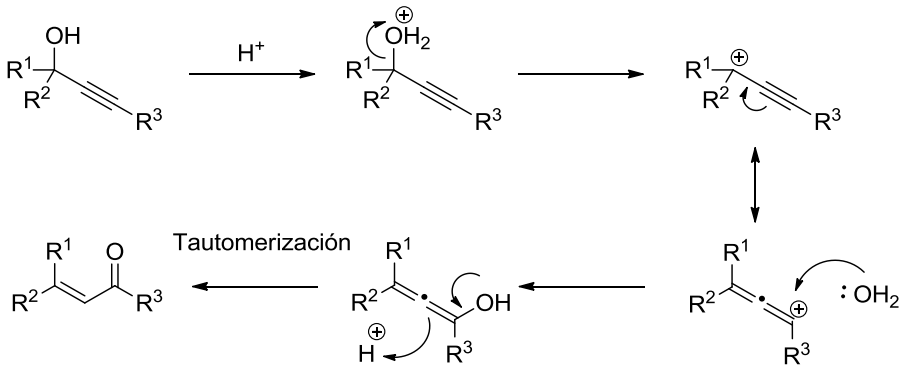
393 K. H. Meyer, K. Schuster, *Chem. Ber*. **1922**, *55*, 819.



Esquema II.20

Para solucionar estos problemas, se han llevado a cabo numerosas investigaciones sobre el reordenamiento de Meyer–Schuster basadas en el uso de metales de transición como catalizadores. Esta aproximación ha conseguido mejorar las condiciones de reacción, permitiendo que sean más suaves, y a la vez ha mejorado la eficiencia y la selectividad, haciendo posible la aplicación de esta reacción en numerosos procesos sintéticos.[394]

El mecanismo del reordenamiento de Meyer–Schuster se recoge en el Esquema II.21.[395] En un primer paso se produce la protonación del grupo hidroxilo seguida de la pérdida de una molécula de agua para formar un carbocatión propargílico. Este carbocatión en su forma alénica puede ser atacado por una molécula de agua, lo que seguido de desprotonación y tautomerización posterior proporciona el compuesto carbonílico α,β-insaturado.



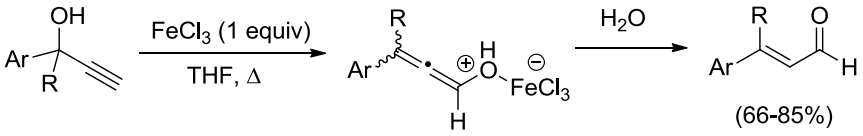
Esquema II.21

394 Para algunas revisiones, véanse: (a) V. Cadierno, P. Crochet, S. E. García-Garrido, J. Gimeno, *Dalton. Trans.* **2010,** *39*, 4015; (b) D. A. Engel, G. B. Dudley, *Org. Biomol. Chem*. **2009**, *7*, 4149; (c) S. Swaminathan, K. V. Narayanan, *Chem. Rev*. **1971**, *71*, 429.

395 Para algunos estudios sobre el mecanismo del reordenamiento de Meyer-Schuster, véanse: (a) N. Marion, P. Carlqvist, R. Gealageas, P. de Frémont, F. Maseras, S. P. Nolan, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 6437; (b) S. Yamabe, N. Tsuchida, Y. Yamakazi, *J. Chem. Theory Comput.* **2006**, *2*, 1379; (c) O. Tapia, J. M. Lluch, R. Cárdenas, J. Andrés, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 829; (d) J. Andrés, R. Cárdenas, E. Silla, O. Tapia, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 666; (e) M. Edens, D. Boerner, C. R. Chase, D. Nass, M. D. Schiavelli, *J. Org. Chem*. **1977,** *42*, 3403.

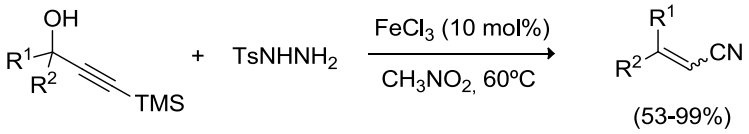
Se ha descrito el reordenamiento de Meyer–Schuster catalizado por numerosas sales de metales de transición, entre los que se pueden destacar oro,[396] vanadio,[397] cobre,[398] renio[399] o plata[400] entre otros.[401] Sin embargo, la reacción de Meyer-Schuster catalizada por hierro ha sido poco estudiada.

El grupo de El Douhaibi ha estudiado la reacción de Meyer–Schuster promovida por tricloruro de hierro de alcoholes propargílicos arílicos con el grupo alquino terminal para dar aldehídos α,β-insaturados (Esquema II.22).[402] El tricloruro de hierro se coordina al alcohol favoreciendo la eliminación y liberando un ferrato que posteriormente ataca al catión alénico formado. La hidrólisis final libera el aldehído α,β-insaturado.



Esquema II.22

Recientemente, el grupo de Zhang ha descrito la síntesis de acrilonitrilos siguiendo una secuencia dominó de sustitución seguida de un reordenamiento de aza-Meyer–Schuster (Esquema II.23).[403]



Esquema II.23

---

396 (a) M. M. Hansmann, A. S. K. Hashmi, M. Lautens, *Org. Lett*. **2013**, *15*, 3226; (b) A. Gómez-Suárez, Y. Oonishi, S. Meiries, S. P. Nolan, *Organometallics*, **2013**, *32*, 1106; (c) M. N. Pennell, M. G. Unthank, P. Turner, T. D. Sheppard, *J. Org. Chem*. **2011**, *76*, 1479.

397 (a) A. Antiñolo, F. Carrillo-Hermosilla, V. Cadierno, J. García-Álvarez, A. Otero, *ChemCatChem* **2012,** *4,* 123; (b) C. J. Rieder, K. J. Winberg, F. G. West, *J. Org. Chem*. **2011**, *76*, 50.

398 B. S. L. Collins, M. G. Suero, M. J. Gaunt, *Angew. Chem. Int. Ed*. **2013**, *52*, 5799.

399 (a) A. E. Garst, A. D. Badiceanu, K. A. Nolin, *Tetrahedron Lett*. **2013,** *54*, 459; (b) E. Mattia, A. Porta, V. Merlini, G. Zanoni, G. Vidari*, Chem. Eur. J*. **2012**, *18*, 11894.

400 J. García Álvarez, J. Díez, C. Vidal, C. Vicent*, Inorg. Chem*. **2013**, *52,* 6533.

401 (a) V. Cadierno, J. Francos, J. Gimeno, *Tetrahedron Lett*. **2009**, *50*, 4773; (b) D. A. Engel, S. S. López, G. B. Dudley, *Tetrahedron,* **2008,** *64*, 6988.

402 A. S. El Douhaibi, Z. M. A. Judeh, H. Basri, Z. Moussa, M. Messali, G. Qi, *Synth. Commun.* **2011**, *41*, 533.

403 L. Hao, F. Wu, Z.-C. Ding, S.-X. Xu, Y.-L. Ma, L. Chen, Z.-P. Zhang, *Chem. Eur. J*. **2012,** *18*, 6453.

II.1.4. IMPORTANCIA DE LOS PIRROLES

Los pirroles son estructuras muy relevantes desde el punto de vista biológico y, debido a ello y a su actividad farmacológica, han sido recurrentemente estudiados en Síntesis Orgánica, tanto como punto de partida de rutas sintéticas como con el objetivo de obtener nuevos compuestos derivados de pirrol con novedosas aplicaciones.[404]

El pirrol es conocido principalmente por encontrarse en la estructura de las porfirinas, la más conocida de las cuales es el grupo hemo de la hemoglobina, que es la molécula responsable del transporte de oxígeno en la sangre. El núcleo pirrólico también está presente en las clorofilas, moléculas críticas en el proceso de fotosíntesis que permite a las plantas la absorción de luz solar para transformarla en energía química.[405]

Además, la subunidad de pirrol está presente en las biliproteínas, que son cromoproteínas que participan en la fotosíntesis de las algas y están constituidas por derivados de tetrapirroles lineales unidos covalentemente a la proteína. Como ejemplo representativo de biliproteína destaca el fitocromo (I), que es el pigmento responsable de regular la fotomorfogénesis, es decir, el crecimiento y desarrollo de las plantas directamente controlado por la luz, además de estar también implicado en procesos reversibles como el movimiento de los cloroplastos, la absorción de potasio y la regulación de los potenciales transmembranales.[406]

Estas moléculas se encuentran recogidas en la Figura II.1.

---

404 (a) J. A. Joule, K. Mills, *Heterocyclic Chemistry, Fifth Edition*, Wiley, Oxford, **2010**; (b) *Heterocyclic Antitumor Antibiotics* en *Topics in Heterocyclic Chemistry*, M. Lee, Ed.; Springer-Verlag: Berlin, **2006**, Vol. 2; pp.53-92; (c) A. Fürstner, *Synlett,* **1999**, 1523; (d) G. W. Gribble, En *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; A. R. Katritzky, C. W. Rees, E. F. Scriven, Eds.; Pergamon Press: Oxford, **1996**, Vol. *2*, pp 207-257; (e) A. Gossauer, *Die Chemie der Pyrrole*; Springer-Verlag: Berlin, **1974**.

405 (a) *The Porphyrin Handbook*, K. Kadish, R. Guilard, K. M. Smith, Eds; Elsevier, **2003**; (b) *Heme, Chlorophyll, and Billins: Methods and Protocols*, A. G. Smith, M. Witty, Eds; Springer, **2002;** (c) R. B. Woodward, W. A. Ayer, J. M. Beaton, F. Bickelhaupt, R. Bonnett, P. Buchschacher, G. L. Closs, H. Dutler, J. Hannah, F. P. Hauck, S. Itô, A. Langemann, E. Le Goff, W. Leimgruber, W. Lwowski, J. Sauer, Z. Valenta, H. Volz, *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, *82*, 3800; (d) H. Fischer, H. Wenderoth, *Annalen*, **1940**, 545, 140.

406 Para revisiones en bioquímica del fitocromo y química de cromóforos, véanse: (a) M. J. Ferry, J. A. Wahleithner, J. C. Lagarias, *Arch. Biochem. Biophys.* **1993**, *306*, 1; (b) W. Rüdiger, *Photochem. Photobiol*. **1992**, *56*, 803; (c) W. Rüdiger, F. Thümmler, *Angew. Chem. Int. Ed*. **1991**, *30*, 1216; (d) R. L. Statter, A. W. Galston, En *Chemistry and Biochemistry of Plant Pigments*; T. W. Goodwin, Ed.; Academic Press: New York, **1976**.

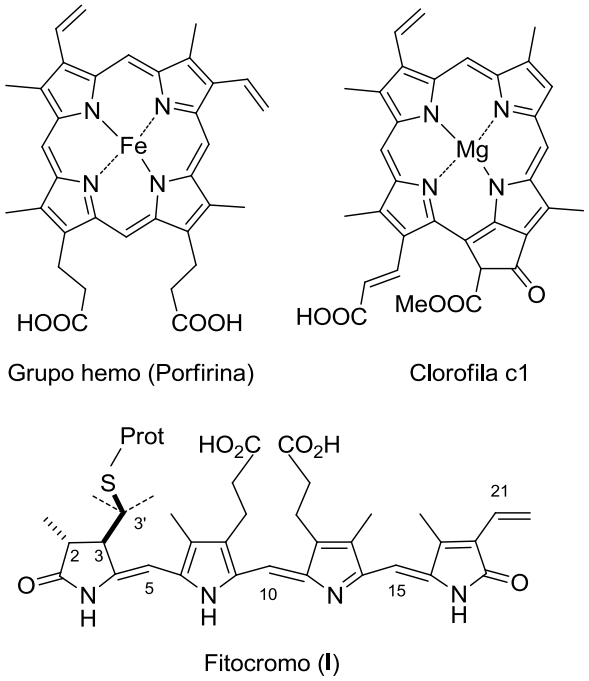


Figura II.1

La estructura de pirrol se encuentra en numerosos productos naturales, como el porfobilinógeno (precursor de las porfirinas de origen natural), el pirrolonitrino (potente antifúngico) o algunos alcaloides de origen marino (por ejemplo el lukianol A, que tiene actividad antitumoral), cuyas estructuras se encuentran detalladas en la Figura II.2.[407]

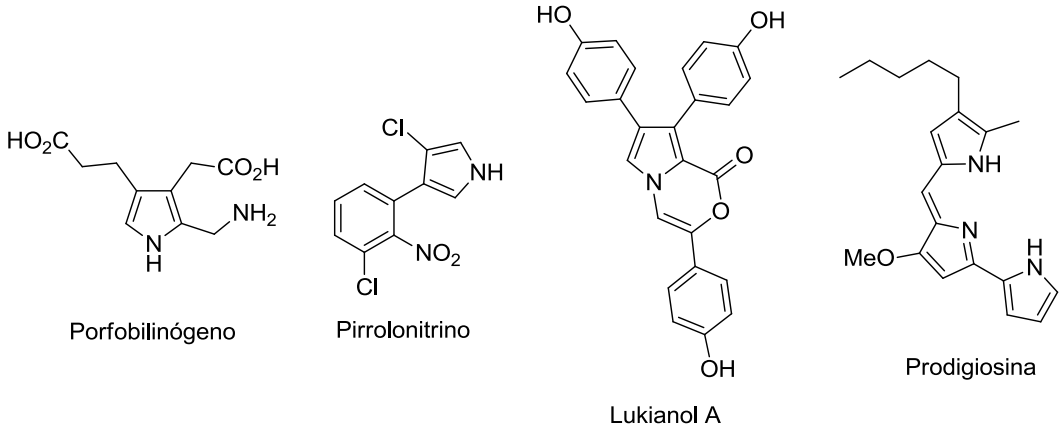


Figura II.2

Asimismo, cabe destacar la presencia de alcaloides de tipo pirrólico en la familia de la Prodigiosina, que es un pigmento rojo con estructura de tripirrol lineal (Figura II.2). La

---

407 Véanse: (a) S. Thirumalairajan, B. M. Pearce, A. Thompson, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 1797; (b) M. D. Morrison, J. J. Hanthorn, D. A. Pratt, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1051; (c) B. Forte, B. Malgesini, C. Piutti, F. Quartieri, A. Scolaro, G. Papeo, *Mar. Drugs* **2009**, *7,* 705; (d) C. Y. de Leon, B. Ganem, *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 7731.

prodigiosina es un metabolito secundario sintetizado por bacterias Gram-negativas como la *Serratia marcescens*. Los productos naturales de este tipo exhiben un amplio rango de actividad contra bacterias, protozoos y hongos patógenos. Además, presentan un pronunciado efecto sobre el parásito de la malaria en humanos (*Plasmodium falciparum*) y actividad inmunosupresora en dosis en las que no son citotóxicos.[408]

En el mercado están comercializados una gran variedad de fármacos que contienen en su estructura este ciclo nitrogenado. Entre ellos se pueden nombrar el Ketorolaco, la Atorvastatina y la Verteporfina (Figura II.3).

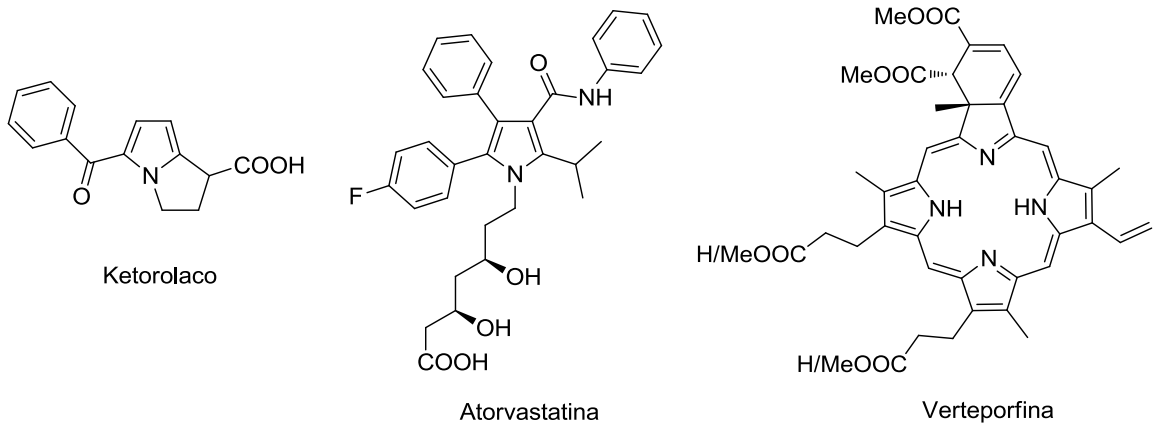


Figura II.3

El Ketorolaco es un antiinflamatorio no esteroideo de la familia de los derivados heterocíclicos del ácido acético que tiene actividad analgésica, antipirética y antiinflamatoria y que actúa inhibiendo reversiblemente la síntesis de prostaglandinas. La Atorvastatina es un fármaco de la familia de las estatinas utilizado para disminuir los niveles de colesterol en sangre y para prevenir enfermedades cardiovasculares. Por último, la Verteporfina es un fármaco utilizado como fotosensibilizador en terapia fotodinámica, particularmente en enfermedades oculares como la degeneración macular húmeda.[409]

Además, las estructuras con cadenas polipirrólicas, como la mostrada en la Figura II.4, son conocidas por sus propiedades conductoras, por lo que se han utilizado ampliamente en ciencia de materiales.[410] Pero además de su conductividad, este tipo de

---

408 (a) A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3582; (b) B. Montaner, R. Pérez-Tomás, *Life Sci*. **2001**, *68*, 2025.

409 (a) P. S. Baran, J. M. Richter, D. W. Lin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 609; (b) M. Schachter, *Fundam. Clin. Pharm.* **2004**, *19*, 117; (c) L. J. Scott, K. L. Goa, *Drugs & Aging*, **2000**, *16*, 139.

410 Para algunas revisiones véanse: (a) S. Higgins, *Chem. Soc. Rev.* **1997**, *26*, 247; (b) N. J. L. Guernion, W. Hayes, *Curr. Org. Chem.* **2004,** *8*, 637.

estructuras presenta otras muchas aplicaciones. Por citar algunos ejemplos: para la fabricación de revestimientos anti-corrosión, como sensores en la detección de compuestos orgánicos volátiles, como biosensores o como materiales electroluminiscentes.[411]

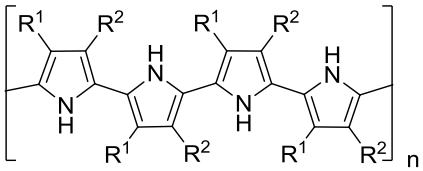


Figura II.4

Por otro lado, los pirroles son intermedios relevantes en Química Orgánica.[412] En particular los *C*-vinil-pirroles se han utilizado como precursores para la síntesis de porfirinas y otros macrociclos relacionados, así como para la obtención de materiales poliméricos fotoactivos.[413]

Como ya se ha comentado previamente, la importancia de las 2-azetidinonas como intermedios sintéticos está ampliamente reconocida en Síntesis Orgánica. Sin embargo, la preparación directa de pirroles a partir de β-lactamas no ha sido muy estudiada.

En nuestro grupo de trabajo se desarrolló un procedimiento para la obtención de pirroles a partir de acetal-azetidinas, promovido por cloruro de dietilaluminio.[414] Las acetal-azetidinas se obtuvieron a partir de acetal-β-lactamas por reducción con monocloroalano (AlH_2Cl) siguiendo el protocolo de Ojima y col.[415] La formación de los pirroles se explica por una coordinación inicial del par de electrones no compartido del nitrógeno con el metal, provocando la ruptura del enlace C2–N1 del anillo de azetidina originando un intermedio

---

411 (a) D. E.Tallman, G. Spinks, A. Dominis, G.G. Wallace, *J. Solid State Electrochem.* **2002**, *6*, 73; (b) N. Guernion, B. P. J.de Lacy Costello, N. M. Ratcliffe, *Synth. Met.* **2002**, *128*, 139; (c) M. Gerard, A. Chaubey, B. D. Malhotra, *Biosens. Bioelectron.* **2002**, *17*, 345; (d) T. Beyerlein, B. Tieke, S. Forero-Lenger, W. Brutting, *Synth. Met.*, **2002**, *130*, 115.

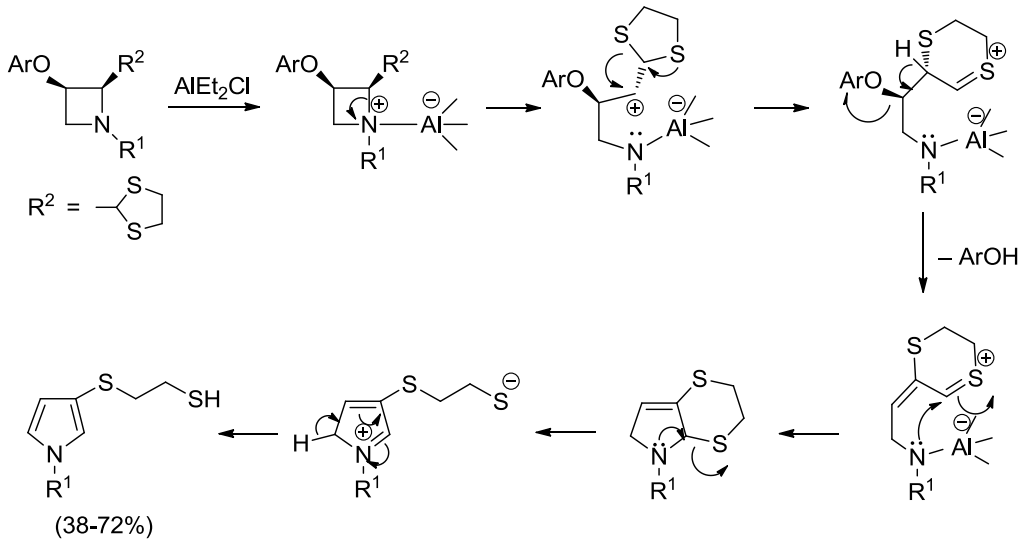
412 Para referencias seleccionadas, véanse: (a) H. Maeda, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2009**, *64*, 193; (b) D. M. Pinkerton, M. G. Banwell, A. C. Willis, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5127; (c) P. A. Jacobi, L. D. Coults, J. S. Guo, S. I. Leung, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 205; (d) D. L. Boger, C. W. Boyce, M. A. Labrili, C. A. Sehon, Q. Jin, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 54.

413 Véanse: (a) S. J. Hong, S. D. Jeong, J. Yoo, J. S. Kim, J. Yoon, C. H. Lee, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49,* 4138; (b) B. A. Trofimov, L. N. Sobenina, A. P. Demenev, A. I. Mikhaleva, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2481; (c) A. Boudif, M. Momenteau, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 1235.

414 B. Alcaide, P. Almendros, C. Aragoncillo, N. R. Salgado, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9596.

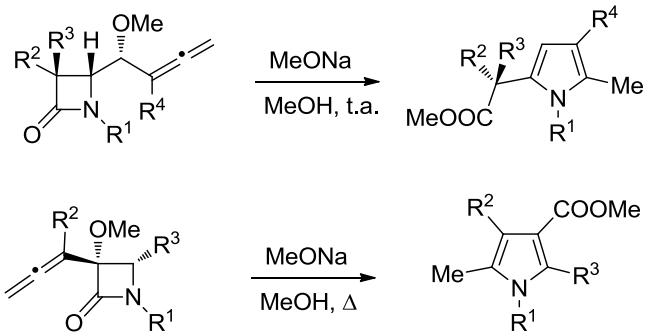
415 I. Ojima, M. Zhao, T. Yamato, K. Nakahashi, M. Yamashita, R. Abe, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5263.

dipolar. Este intermedio evoluciona hacia un nuevo carbocatión, gracias a la participación del grupo acetal presente en la posición C2 del anillo de azetidina, que tras la pérdida de una molécula de fenol, cicla para dar una serie de especies intermedias que generan el pirrol correspondiente (Esquema I.24).



Esquema I.24

Más recientemente, en nuestro grupo de trabajo, se ha llevado a cabo una síntesis directa de pirroles polisustituidos a partir de (α-alcoxialenil)-β-lactamas por tratamiento con metóxido sódico en metanol (Esquema II.25).[416] Esta transformación se puede explicar a través de un proceso dominó que implica la ruptura del enlace N1–C2 del anillo de 2-azetidinona, seguido de aminociclación alénica y aromatización.



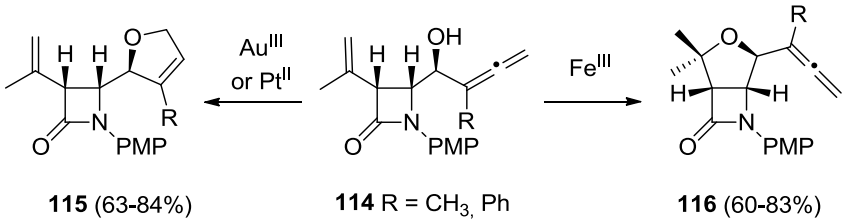
Esquema II.25

En este capítulo se describe una nueva síntesis regioselectiva de vinil-pirroles partiendo de alquinil β-lactamas mediante una reacción catalizada por tricloruro de hierro.

416 (a) B. Alcaide, P. Almendros, R. Carrascosa, M. C. Redondo, *Chem. Eur J*. **2008**, *14*, 637; (b) B. Alcaide, P. Almendros, M. C. Redondo, *Chem. Commun*. **2006**, 2616.

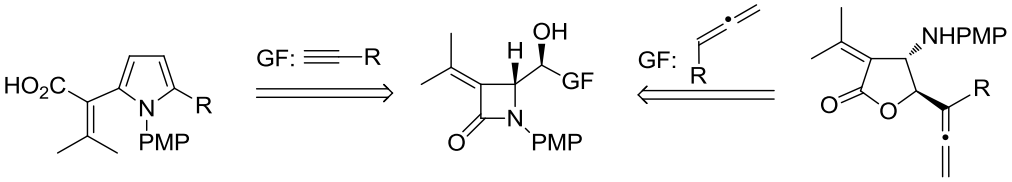
II.2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

La modulación de la reactividad y selectividad de un proceso mediante la variación de los sustituyentes en el sustrato o de otros factores, como el catalizador, es un objetivo importante en Química Orgánica.[417] En ese sentido, como antecedente al presente proyecto, en nuestro grupo de trabajo se había estudiado la quimiodiferenciación entre los grupos aleno y alqueno en diferentes sustratos.[418] Cuando se llevó a cabo el estudio en los enalenos β-lactámicos **114** se encontró que, en estos sustratos, la catálisis con sales de metales preciosos [oro (III) o platino (II)] activaba la agrupación alénica propiciando la oxiciclación con formación del dihidrofurano **115**. Por el contrario, la catálisis con $FeCl_3$ activaba el grupo alqueno, dando lugar a los híbridos de tetrahidrofuranil-β-lactama **116** (Esquema II.26).[419]



Esquema II.26

En este Capítulo abordaremos el estudio de la quimiodivergencia con la variación del grupo funcional utilizando el mismo catalizador. En particular se investigarán las reacciones catalizadas por tricloruro de hierro en α-alenoles y alcoholes propargílicos β-lactámicos (Esquema II.27).



Esquema II.27

---

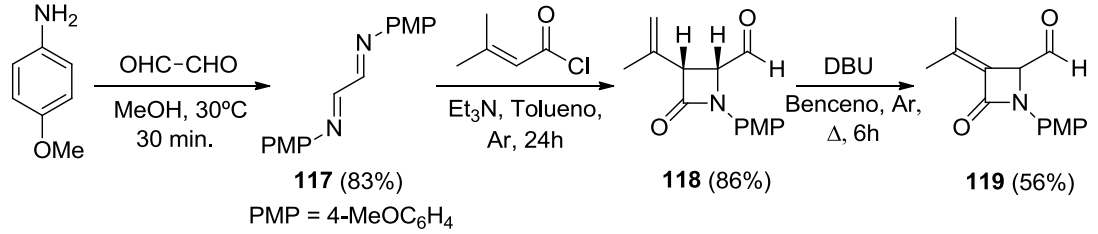
417 Véanse: (a) A. K. Yudin, N. A. Afagh, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 262; (b) A. H. Hoveyda, D. A. Evans, G. C. Fu, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1307.

418 Véase referencia 384.

419 Véase referencia 52.

II.2.1. PREPARACIÓN DE LOS MATERIALES DE PARTIDA

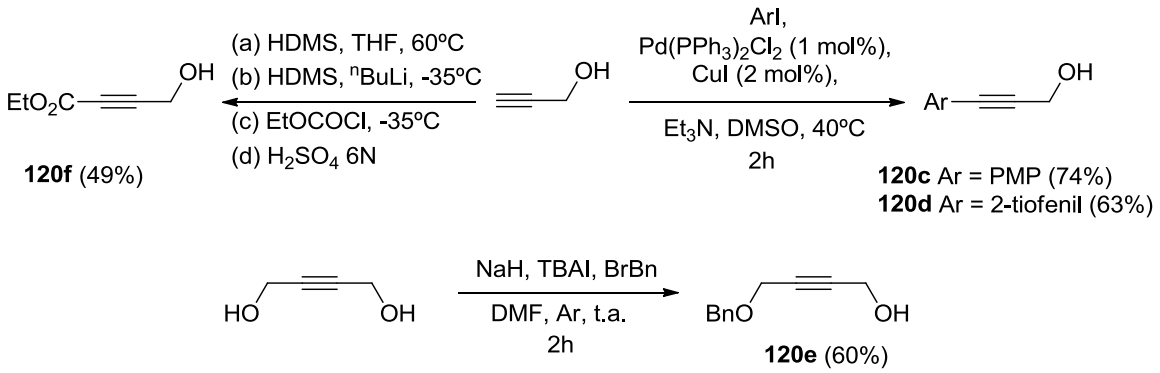
En primer lugar deben sintetizarse los α-alenoles y alcoholes propargílicos β-lactámicos sobre los que ensayar la reacción con tricloruro de hierro. Ambos compuestos tienen como precursor común el aldehído β-lactámico **119**. Por ello, se requería una síntesis eficaz de este aldehído.[420] La síntesis de este precursor comenzó con la preparación de la diimina **117** por reacción entre *p*-anisidina y glioxal en metanol a 30ºC. A partir de la diimina **117** se obtuvo el 4-oxoazetidin-2-carbaldehído **118** con excelente rendimiento y como isómero *cis*, por reacción de Staudinger con cloruro de 3,3-dimetilacriloilo en presencia de Et_3N. Este aldehído **118** se trató con DBU (1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno) en benceno a reflujo, con el fin de isomerizar el doble enlace obteniéndose el aldehído β-lactámico **119** con rendimiento moderado (Esquema II.28).



Esquema II.28

La síntesis de los α-alenoles-β-lactámicos se llevó a cabo por reacción del aldehído **119** con los correspondientes bromuros propargílicos, que se sintetizaron a partir de los correspondientes alcoholes.

Los alquinoles **120c** y **120d** se obtuvieron a partir del alcohol propargílico por acoplamiento de Sonoghashira con los yodoarenos correspondientes (Esquema II.29).

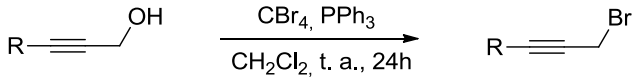


Esquema II.29

[420] B. Alcaide, Y. Martin-Cantalejo, J. Pérez-Castells, J. Rodriguez-López, M. A. Sierra, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5921.

El alquinol **120e** se preparó a partir del 2-butin-1,4-diol por monoprotección como benciléter. El alquinol **120f** se sintetizó adoptando un método descrito en la literatura por reacción del alcohol propargílico con cloroformiato de etilo (Esquema II.29).[421]

La transformación de los alquinoles **120** en los bromuros propargílicos **121** se llevó a cabo por reacción con tetrabromuro de carbono y trifenilfosfina en diclorometano, obteniéndose los bromuros **121** con excelentes rendimientos (Esquema II.30).[422]



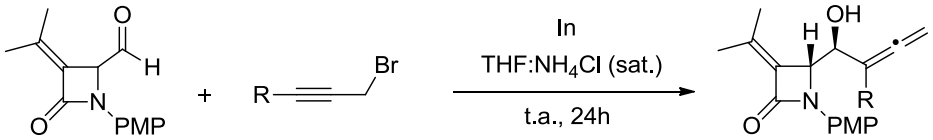
R = Ph
120c R = PMP
120d R = 2-tiofenil
120e R = CH_2OBn
120f R = CO_2Et

31 R = Ph (96%)
121c R = PMP (97%)
121d R = 2-tiofenil (81%)
121e R = CH_2OBn (93%)
121f R = CO_2Et (89%)

Esquema II.30

Los α-alenoles **122** se prepararon mediante tres procedimientos diferentes, obteniéndose en todos los casos una mezcla inseparable de los correspondientes isómeros *sin* y *anti*, siendo mayoritario el isómero *anti*.

Para la síntesis de los α-alenoles **122a–e**, la reacción se llevó a cabo en condiciones de tipo Barbier por reacción del aldehído **119** con el bromopropino **121** o **31** correspondiente en presencia de indio y en medio THF:NH_4Cl (sat.). Este proceso transcurre con total regioselectividad generando los alcoholes α-alénicos **122** con rendimientos moderados o buenos (Esquema II.31).[423]



119

121a R = Me
31 R = Ph
121c R = PMP
121d R = 2-tiofenil
121e R = CH_2OBn

122a (76%)
122b (67%)
122c (67%)
122d (52%)
122e (44%)

Esquema II.31

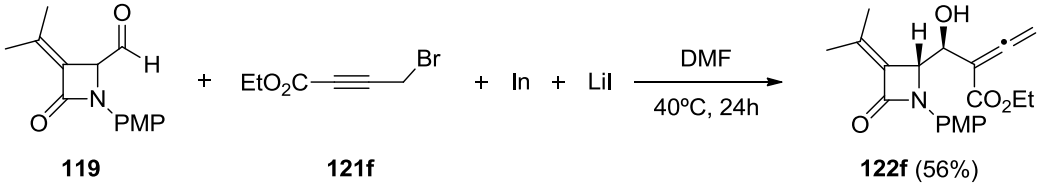
---

421 R. W. Jordan, K. Villeneuve, W. Tam, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5830.

422 K. M. Gericke, D. I. Chai, M. Lautens, *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 6002.

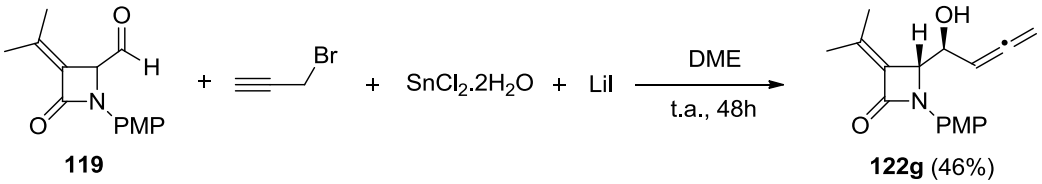
423 B. Alcaide, P. Almendros, C. Aragoncillo, *Chem. Eur. J.* **2002,** *8*, 1719.

El α-alenol-β-lactámico **122f** se sintetizó por reacción del aldehído **119** con 4-bromo-2-butinoato de etilo en presencia de yoduro de litio e indio a 40ºC (Esquema II.32).[424]



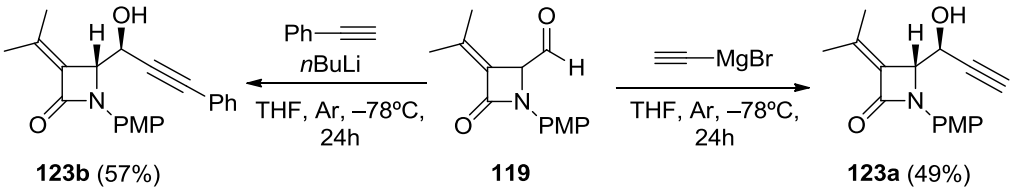
Esquema II.32

Por último, el α-alenol-β-lactámico **122g**, sin sustitución en la posición interna del aleno, se preparó con rendimiento moderado por reacción del aldehído **119** con bromuro de propargilo en presencia de yoduro de litio y cloruro de estaño (Esquema II.33).[425]



Esquema II.33

Por otro lado, la síntesis de los alcoholes propargílicos β-lactámicos **123** se llevó a cabo por adición nucleófila con acetiluros metálicos. El alcohol propargílico **123a** se obtuvo por reacción del aldehído **119** con bromuro de etinilmagnesio en THF a –78ºC. El alcohol propargílico **123b** se sintetizó análogamente, utilizando fenilacetileno y butil-litio en THF a –78ºC. En ambos casos los alquinoles se obtuvieron con rendimientos moderados (Esquema II.34).[426]



Esquema II.34

El alcohol propargílico β-lactámico **123a** se transformó en los alquinoles arílicos **123c–e** por tratamiento con yodoarenos en condiciones de Sonogashira. La bis(alquinil-β-

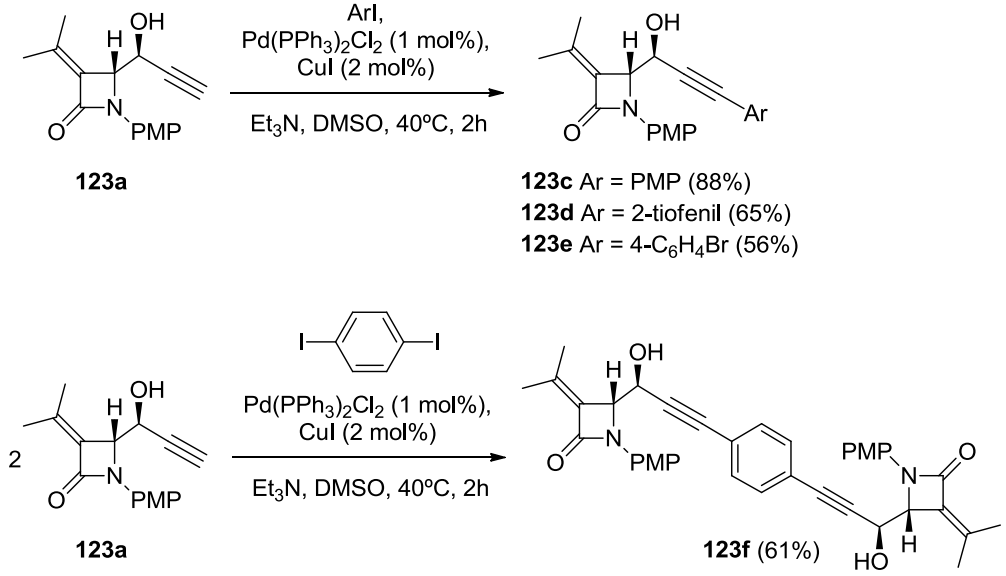
---

424 C. Park, P. H. Lee, *Org. Lett*. **2008**, *10*, 3359.

425 Véase referencia 305.

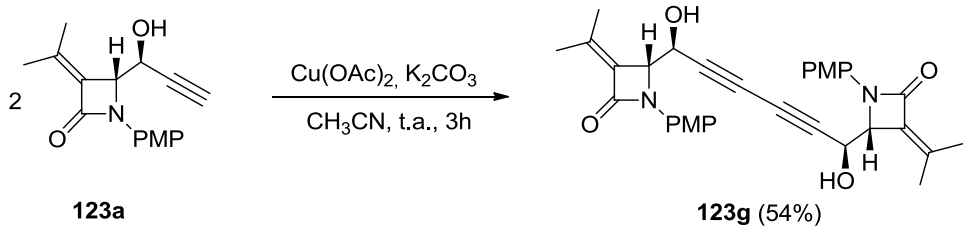
426 B. Alcaide, P. Almendros, J. M. Alonso, *J. Org. Chem*. **2004**, *69*, 993.

lactama) **123f** se preparó por tratamiento de 2 equivalentes del alquinol **123a** con 1,4-diyodobenceno por medio de un doble acoplamiento de Sonogashira (Esquema II.35).



Esquema II.35

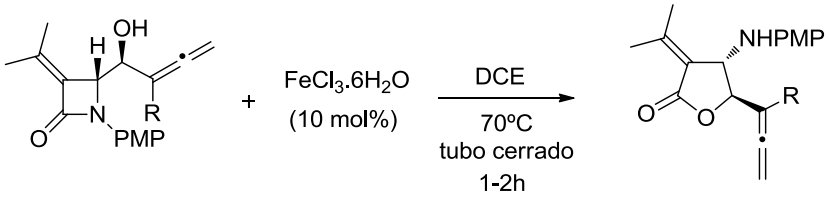
Por último, partiendo nuevamente del alcohol propargílico β-lactámico **123a** se llevó a cabo una reacción de homodimerización promovida por acetato de cobre(II) en presencia de carbonato potásico, obteniéndose el dímero **123g** con rendimiento moderado (Esquema II.36).



Esquema II.36

II.2.1. ESTUDIO DE LA DIVERGENCIA ALENO-ALQUINO

Una vez obtenidos los materiales de partida se procedió a estudiar su comportamiento frente al catalizador de hierro. Así, al tratar los α-alenoles-β-lactámicos **122** con tricloruro de hierro hexahidratado a 70ºC se formaron las correspondientes γ-lactonas **124**, debido a un reagrupamiento en el que se produce la ruptura del núcleo β-lactámico por ataque del hidroxilo al grupo carbonilo (lactonización). Estas lactonas se obtienen como únicos isómeros *trans* y con rendimientos entre moderados y buenos (Esquema II.37).



122a R = Me
122b R = Ph
122c R = PMP
122d R = 2-tiofenil
122e R = CH_2OBn
122f R = CO_2Et
122g R = H

124a R = Me (87%)
124b R = Ph (56%)
124c R = PMP (55%)
124d R = 2-tiofenil (49%)
124e R = CH_2OBn (54%)
124f R = CO_2Et (49%)
124g R = H (60%)

Esquema II.37

La estructura y estereoquímica de la γ-lactona **124a** se determinó por un análisis de difracción de rayos X de un monocristal. De esta manera se confirmó la disposición *trans* de los sustituyentes (Figura II.5).

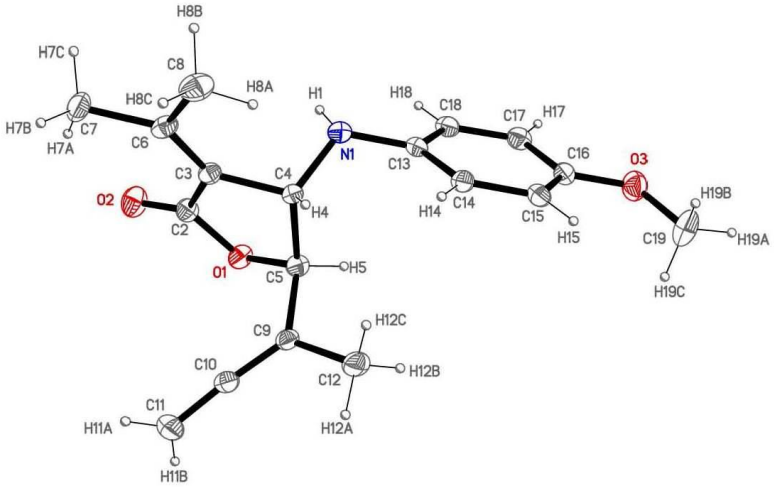
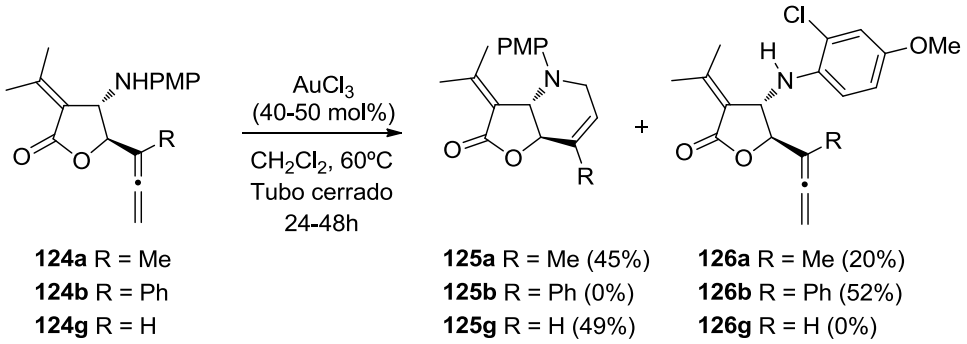


Figura II.5

La presencia del grupo NH en la molécula hace que esta sea susceptible de dar una reacción de aminociclación, ya que el grupo aleno permanece inalterado en las γ-lactonas. El uso del oro para activar la agrupación alénica frente al ataque de nucleófilos nitrogenados es un método importante de formación de enlaces C–N.[427] Por ello, decidimos explorar esta

[427] Para alguna revisión, véanse: (a) Referencia 74a; (b) R. A. Widenhoefer, X. Han, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4555. Para referencias seleccionadas, véanse: (c) R. L. LaLonde, Z. J. Wang, M. Mba, A. D. Lackner, F. D. Toste, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 598; (c) C. Winter, N. Krause, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6339; (d) H. Li, R. A. Widenhoefer, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2671; (e) A. C. Breman, J. Dijkink, J. H. Van Maarseveen, S. S. Kinderman, H. Hiemstra, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6327; (f) Z. Zhang, C. F. Bender, R. A. Widenhoefer, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14148.

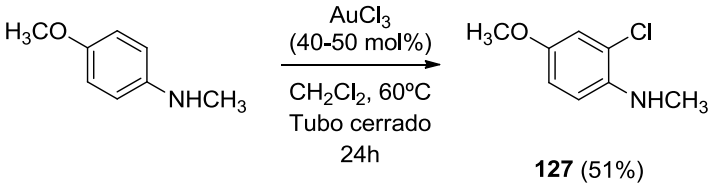
reacción, para lo cual se ensayaron diferentes catalizadores de oro [AuCl, $(Ph_3P)AuCl$, $AuCl_3$] en presencia o ausencia de diferentes aditivos (AgOTf, piridina), encontrándose las mejores condiciones cuando se utilizó $AuCl_3$ en cantidad subestequiométrica en CH_2Cl_2 a 60ºC en tubo cerrado. El tratamiento de la γ-lactona **124a** en dichas condiciones de reacción dio lugar a la obtención como producto mayoritario del biciclo fusionado **125a** junto con el cloroderivado **126a** como producto minoritario. Al sustituir en la funcionalidad alénica el grupo metilo por un grupo fenilo la reacción procedió selectivamente obteniéndose únicamente el cloroderivado **126b**, mientras que la no sustitución (R = H) condujo exclusivamente al producto de aminociclación **125g** (Esquema II.38).



Esquema II.38

La estructura de los productos **126** se asignó por los desplazamientos químicos en el espectro de ^{1}H-RMN, los cuales confirmaron la introducción de un átomo de cloro en el anillo de *p*-metoxifenilo en la posición en α al grupo amino.

Además, como ensayo de control se llevó a cabo la reacción de la *N*-metil-*p*-anisidina con $AuCl_3$ en las mismas condiciones experimentales. El producto obtenido fue la 2-cloro-*N*-metil-*p*-anisidina **127**,[428] lo que confirmaba la formación de los compuestos **126** por cloración aromática (Esquema II.39).



Esquema II.39

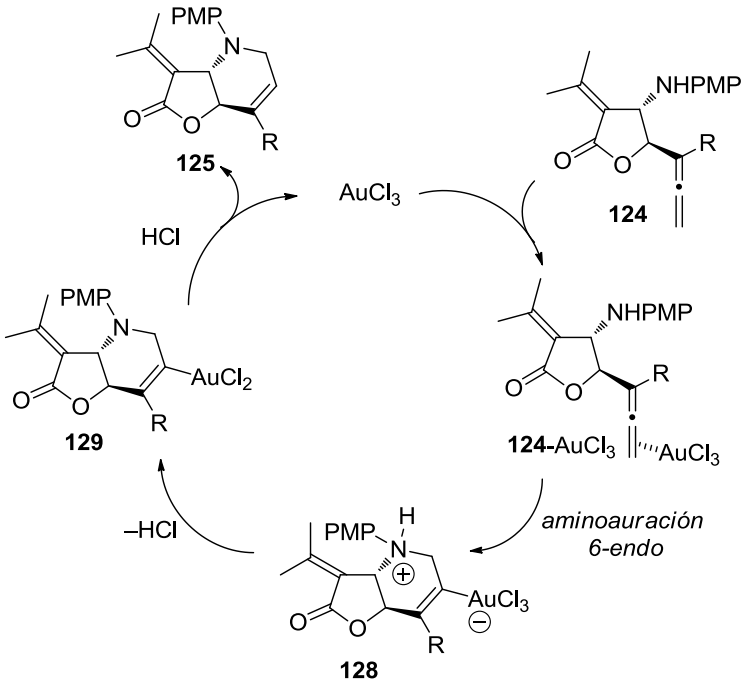
La formación de las γ-lactonas fusionadas a un anillo de tetrahidropiridina, **125,** puede explicarse mediante una aminociclación alénica 6-*endo-trig* totalmente regioselectiva.

---

428 S. Srivastava, P. H. Ruane, J. P. Toscano, M. B. Sullivan, C. J. Cramer, D. Chiapperino, E. C. Reed, D. E. Falvey, *J. Am. Chem. Soc.* **2000,** *122,* 8271.

Sin embargo, la explicación de la formación de los cloroderivados **126** es más compleja, probablemente implique una activación del enlace C–H por formación de un enlace C_{Ar}–Au y un desplazamiento intramolecular de cloro.[429] Desafortunadamente, estos compuestos clorados, en especial el producto **126b**, solo pueden obtenerse con rendimientos razonables usando cantidades de catalizador del orden de 50 mol%.

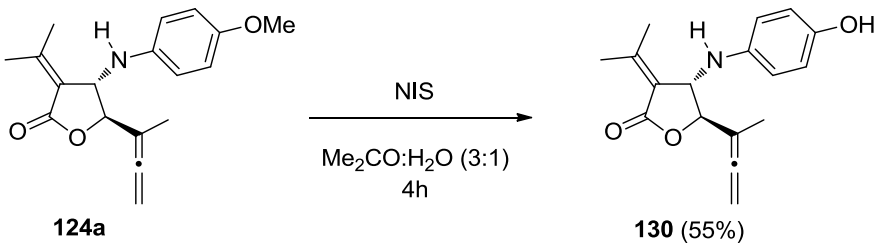
Un posible mecanismo para explicar la obtención de los biciclos **125** desde las β-alenaminas **124** se muestra en el Esquema II.40. Inicialmente se formaría el complejo **124**-$AuCl_3$ por coordinación del tricloruro de oro al doble enlace distante del aleno. Una aminoauración 6-*endo* formaría el ion dipolar **128**. La pérdida de HCl, seguida de la protonolisis del enlace C–Au de **129** generaría los biciclos **125** y regeneraría el catalizador de oro.



Esquema II.40

Además, se llevó a cabo la reacción de la γ-lactona **124a** con *N*-yodosuccinimida, lo que, curiosamente no afectó a la funcionalidad alénica, sino que supuso la desprotección del grupo metoxi del PMP dando lugar al fenol **130** con buen rendimiento (Esquema II.41).

429 Para la halogenación catalizada por oro de sustratos aromáticos con *N*-halosuccinimidas véase: F. Mo, J. M. Yan, D. Qiu, F. Li, Y. Zhang, J. Wang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2028.

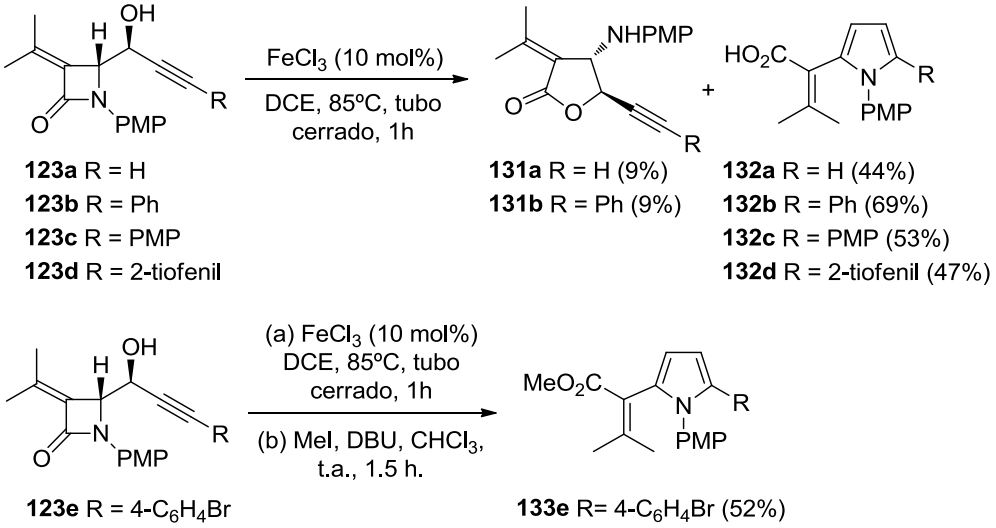


Esquema II.41

Paralelamente, se estudió la reacción catalizada por hierro de los alcoholes propargílicos **123**. El tratamiento del alcohol propargílico β-lactámico **123a** con $FeCl_3$, dio como resultado la obtención de la correspondiente γ-lactona **131a** junto con el pirrol **132a**, producto de la apertura del anillo de β-lactama seguida de una hidroaminación.

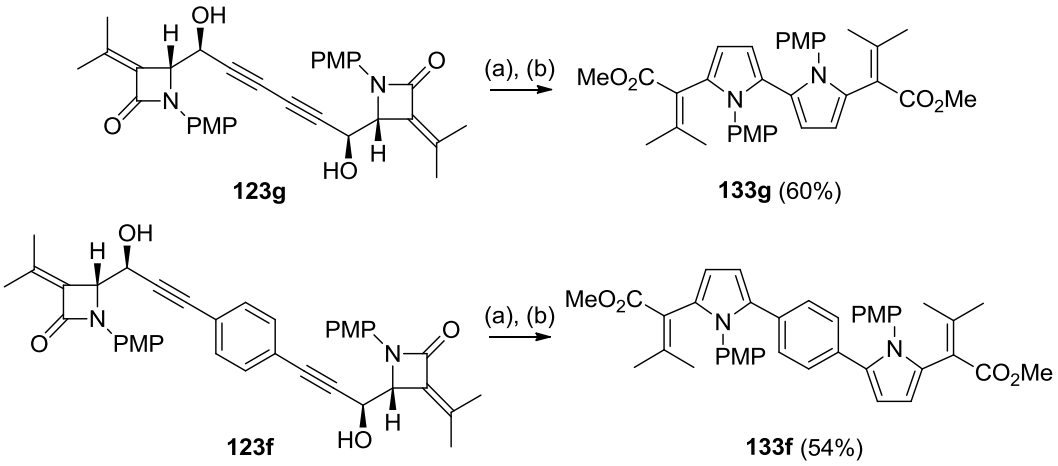
Con el fin de optimizar las condiciones para obtener preferentemente el pirrol sobre la γ-lactona se realizaron diversos ensayos variando la temperatura de la reacción. La mejor temperatura para favorecer la formación del pirrol resultó ser de 85ºC. Asimismo, se comprobó que la adición de agua al medio de reacción no mejoraba el rendimiento del pirrol.

La reacción, en las condiciones optimizadas, se ensayó sobre diferentes alcoholes propargílicos **123** obteniendo los pirroles **132** con rendimientos entre moderados y buenos. Estos pirroles se obtuvieron como únicos productos excepto en el caso de los alcoholes propargílicos **123a** y **123b**, para los cuales se aisló una pequeña cantidad de γ-lactona. En el caso del pirrol **133e**, debido a la dificultad que presentaba su purificación se derivatizó y se aisló como éster metílico (Esquema II.42).



Esquema II.42

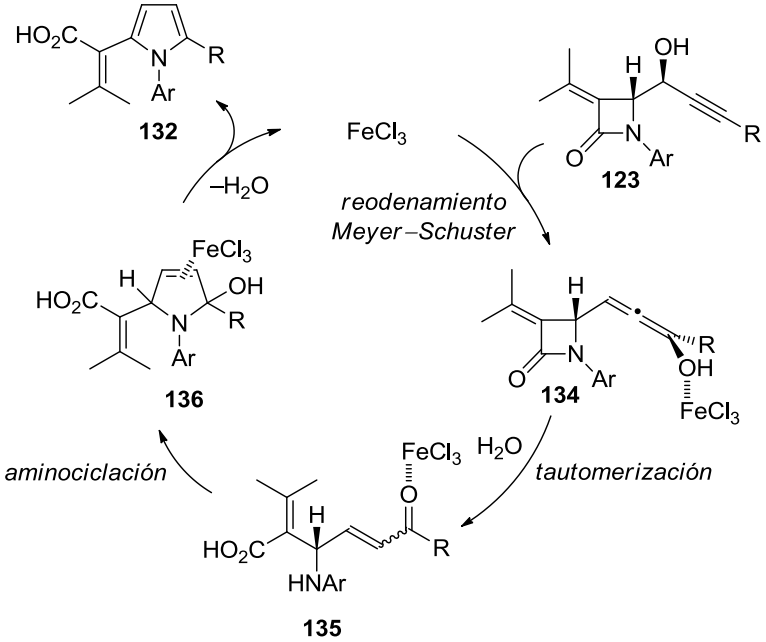
Para comprobar si este protocolo podía utilizarse para la síntesis de pirroles más complejos, se investigó la reacción de expansión de las bis(alquinil-β-lactamas) **123f** y **123g**. El tratamiento de éstas con $FeCl_3$ en las condiciones ya mencionadas y su posterior esterificación proporcionó los bipirroles **133f** y **133g** con buenos rendimientos. En estos casos no se observó la formación de las γ-lactonas correspondientes (Esquema II.43).



(a) $FeCl_3$ (10 mol%), DCE, 85ºC, tubo cerrado, 1h.
(b) MeI, DBU, $CHCl_3$, t.a., 1.5 h.

Esquema II.43

Un posible mecanismo que explicaría la formación de los pirroles **132** se muestra en el Esquema II.44.



Esquema II.44

En presencia de $FeCl_3$, los alquinoles **123** sufrirían un reordenamiento de Meyer–Schuster dando los intermedios **134**, que, por tautomerización y apertura del anillo β-lactámico, generarían las especies aminocetónicas **135**. El ataque del nitrógeno amínico al carbono carbonílico de **135** daría las especies **136**, que, finalmente, por deshidratación y desmetalación conducirían a los heterociclos **132** y regenerarían el catalizador de hierro. La formación del pirrol debe estar impulsada por la disminución de la tensión al pasar de un anillo de cuatro eslabones a uno de cinco.

En el presente Capitulo se ha estudiado la divergencia en la reacción de expansión de anillo de alquinoles y alenoles β-lactámicos catalizada por cloruro de hierro(III). La utilización de alenoles β-lactámicos produjo exclusivamente γ-lactonas mientras que la utilización de alquinoles β-lactámicos dio lugar de forma preferente o única a pirroles. Esta estrategia permite la construcción de heterociclos de cinco miembros con alta economía atómica. De igual manera se ha desarrollado un método para la síntesis de tetrahidropiridinas fusionadas a γ-lactonas mediante catálisis de oro.

II.3. PARTE EXPERIMENTAL

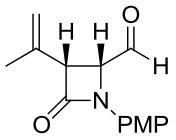
II.3.1. SÍNTESIS DE LA DIIMINA 117

Se disuelve la *p*-anisidina (2 mmol) en metanol (3 ml), se calienta a 30ºC y se añade lentamente y con agitación, el glioxal (1 mmol). Durante la adición precipita un sólido amarillo que se aísla por filtración.

II.3.2. SÍNTESIS DE LA β-LACTAMA 118 POR REACCIÓN DE STAUDINGER

Sobre una disolución de la diimina **117** (1 mmol) en tolueno (10 ml) se añadió trietilamina (1.2 mmol) y a continuación el cloruro de ácido (1.1 mmol) disuelto en tolueno (2 ml) muy lentamente. Cuando la reacción terminó se añadió HCl (ac., 5%) (9 ml) y se agitó durante 1.5 h. A continuación se separaron las fases y la fase orgánica se lavó 3 veces con HCl (ac., 5%), con agua y con NaCl (sat.). La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos/AcOEt 3:1).

4-Oxoazetidin-2-carbaldehído 118



A partir de 3g (1.2 mmol) de la diimina **117** se obtuvieron 2.36 g (86%) del compuesto **118** como un sólido marrón oscuro.

PF: 59 – 61 ºC.

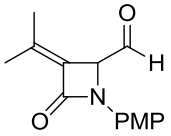
^{1}H-RMN (200 MHz, $CDCl_3$)	1.76 (s, 3H, CH_3), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 4.25 (m, 1H, H3), 4.48 (dd, 1H, *J* = 6.34, 4.14 Hz, H4), 5.14 (m, 1H, =CH*H*), 5.31 (c, 1H, *J* = 1.22 Hz, =C*H*H), 6.89 (d, 2H, *J* = 9.28 Hz, PMP), 7.28 (d, 2H, *J* = 9.02 Hz, PMP), 9.71 (d, 1H, *J* = 4.14 Hz, CHO).
^{13}C-RMN (50 MHz, $CDCl_3$)	199.9 (CHO), 163.4 (C=O), 156.7 (C^{4rio}), 134.6 (C^{4rio}), 131.1 (C^{4rio}), 117.7 (2CH PMP), 116.0 (=CH_2), 114.6 (2CH PMP), 60.2 (C-H4), 59.3 (C-H3), 55.5 (OCH_3), 22.0 (CH_3).
IR ($CHCl_3$)	1760 (C=O), 1740 (CH=O) cm^{-1}

II.3.3. SÍNTESIS DEL ALDEHÍDO β-LACTÁMICO 119 POR ISOMERIZACIÓN

Sobre una disolución del aldehído β-lactámico **118** (1 mmol) en benceno (14 ml) se añadió DBU (1.5 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo en atmósfera de argón hasta completarse (c.c.f.). La mezcla de reacción se lavó entonces con (ac., 5%), $NaHCO_3$ (sat.), H_2O y NaCl (sat.). La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se eliminó el

disolvente a presión reducida. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos/AcOEt 3:1).

4-Oxoazetidin-2-carbaldehído 119



A partir de 800 mg (3.26 mmol) del aldehído **118** se obtuvieron 448 mg (56%) del compuesto **119** como un sólido marrón claro.

PF: 68 – 72 ºC.

^{1}H-RMN (200 MHz, $CDCl_3$)	1.79 (s, 3H, CH_3), 2.19 (s, 3H, CH_3), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 4.71 (d, 1H, *J* = 5.36 Hz, H4), 6.90 (d, 2H, *J* = 9.02 Hz, PMP), 7.28 (d, 2H, *J* = 9.26 Hz, PMP), 9.49 (d, 1H, *J* = 5.38 Hz, CHO).
^{13}C-RMN (50 MHz, $CDCl_3$)	198.6 (CHO), 160.4 (C=O), 122.1 (C^{4rio}), 121.6 (C^{4rio}), 117.4 (C^{4rio}), 117.1 (2CH PMP), 114.7 (2CH PMP), 114.4 (C^{4rio}), 65.3 (C-H4), 55.5 (OCH_3), 20.9 (CH_3), 20.5 (CH_3).
Masa exacta – ES	Calculada $(M+H)^+$ para $C_{14}H_{15}NO_3$: 246.1130 Experimental: 246.1146

II.3.4. SÍNTESIS DE LOS BROMUROS PROPARGÍLICOS 121

Los bromuros de propargilo se prepararon en dos etapas a partir del alcohol propargílico correspondiente o del 2-butino-1,4-diol siguiendo procedimientos descritos en la literatura.[430]

II.3.5. SÍNTESIS DE LOS ALCOHOLES α-ALÉNICOS 122

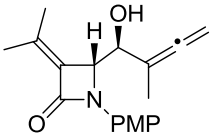
PROCEDIMIENTO A:

Sobre una disolución del correspondiente aldehído (1 mmol) en THF/NH_4Cl (sat.) (1:5, 5 ml) se añadió indio (6 mmol) y posteriormente el bromuro de propargilo indicado en cada caso (3 mmol) a 0ºC. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que la reacción se completó. Una vez terminada la reacción, se extrajo con AcOEt (3 x 5 ml) y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos/AcOEt 3:1).

---

430 (a) Véanse referencias 421 y 422; (b) T. Okitsu, K. Sato, T. M. Potewar, A. Wada, *J. Org. Chem*. **2011**, *76*, 3438; (c) N. Kern, A. Blanc, J-M.Weibel, P. Pale, *Chem. Commun*. **2011**, *47*, 6665; (d) F. Kleinbeck, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc*, **2009**, *131*, 9178.

Alcohol α-alénico 122a



A partir de 100 mg (0.41 mmol) del aldehído **119** se obtuvieron 278 mg (76%) del compuesto **122a** (mezcla de isómeros *anti:sin* = 81:19) como un aceite.

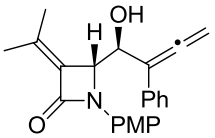
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$): 1.71 (t, 0.57H, *J* = 3.21 Hz, CH_3), 1.75 (t, 2.43H, *J* = 3.21 Hz, CH_3), 1.84 (s, 2.43H, CH_3), 1.87 (s, 0.57H, CH_3), 2.14 (s, 3H, CH_3), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 4.51 (m, 0.19H, H4), 4.56 (m, 0.81H, H4), 4.66 (m, 1H, =·=C*H*H), 4.75 (m, 1H, =·=CH*H*), 4.81 (s ancho, 1H, OC*H*), 6.87 (d, 2H, *J* = 9.06 Hz, PMP), 7.37 (d, 0.38H, *J* = 9.06 Hz, PMP), 7.46 (d, 1.62H, *J* = 9.18 Hz, PMP).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$): 205.3 (=·=, M+m), 161.9 (C=O, M+m), 155.8 (C^{4rio}, M+m), 138.2 (C^{4rio}, M+m), 131.7 (C^{4rio}, M+m), 130.7 (C^{4rio}, M+m), 118.9 (2CHAr, M), 118.8 (2CHAr, m), 114.3 (2CHAr, m), 114.2 (2CHAr, M), 99.5 (C^{4rio}, M+m), 78.4 (C=*C*H_2, M+m), 70.9 (*C*HOH, M+m), 63.2 (*C*-H4, M+m), 55.5 (O*C*H_3, M+m), 21.4 (CH_3, M+m), 20.4 (CH_3), 15.8 (CH_3, M+m).

IR ($CHCl_3$): 3430 (OH), 2992, 1944 (=·=), 1746 (C=O) cm^{-1}

Masa exacta – ES: Calculada $(M+H)^+$ para $C_{18}H_{21}NO_3$: 300.1600
Experimental: 300.1586

Alcohol α-alénico 122b

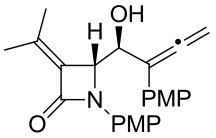


A partir de 100 mg (0.41 mmol) del aldehído **119** se obtuvieron 107 mg (67%) del compuesto **122b** (mezcla de isómeros *anti:sin* = 55:45) como un aceite.

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$): 1.68 (s, 1.35H, CH_3), 1.88 (s, 1.65H, CH_3), 1.93 (s, 1.35H, CH_3), 2.12 (s, 1.65H, CH_3), 3.79 (s, 1.65H, OCH_3), 3.80 (s, 1.35H, OCH_3), 4.74 (dd, 0.55H, *J* = 11.82, 2.34 Hz, C*H*OH), 4.83 (s ancho, 1H, H4), 5.00 (m, 0.45H, C*H*OH), 5.17 (m, 2H, =·=H_2), 6.80 (d, 0.9H, *J* = 9.06 Hz, PMP), 6.88 (d, 1.1H, , *J* = 9.21 Hz, PMP), 7.16 (d, 0.9H, *J* = 9.18 Hz, PMP), 7.31 (m, 5H, Ph), 7.43 (d, 1.1H, *J* = 9.06 Hz, PMP).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	207.0 (=·=, M), 206.8 (=·=, m), 162.3 (C=O, m), 161.8 (C=O, M), 155.8 (C^{4rio}, M), 155.8 (C^{4rio}, m), 138.6 (C^{4rio}, m), 138.0 (C^{4rio}, M), 134.5 (C^{4rio}, m), 133.5 (C^{4rio}, M), 131.4 (C^{4rio}, m), 131.3 (C^{4rio}, M), 130.2 (C^{4rio}, M+m), 128.8 (2CH Ph, M), 128.7 (2CH Ph, m), 127.6 (CH Ph, m), 127.5 (CH Ph, M), 126.8 (2CH Ph, m), 126.5 (2CH Ph, M), 119.5 (2CH PMP, M), 119.0 (2CH PMP, m), 114.3 (2CH PMP, m), 113.9 (2CH PMP, M), 108.1 (C^{4rio}, m), 107.7 (C^{4rio}, M), 82.1 (=·=CH_2, m), 81.7 (=·=CH_2, M), 68.9 (CHOH, m), 67.9 (CHOH, M), 63.0 (C-H4, m), 61.9 (C-H4, M), 55.5 (OCH_3), 21.6 (CH_3, m), 21.5 (CH_3, M), 20.4 (CH_3, M), 20.2 (CH_3, m).
IR ($CHCl_3$)	3428 (OH), 2991, 1939 (=·=), 1746 (C=O) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada $(M+H)^+$ para $C_{23}H_{23}NO_3$: 362.1756 Experimental: 362.1752

Alcohol α-alénico 122c

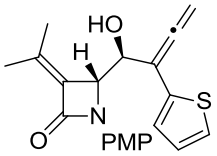


A partir de 100 mg (0.41 mmol) del aldehído **119** se obtuvieron 107 mg (67%) del compuesto **122c** (mezcla de isómeros *anti:sin* = 50:50) como un aceite.

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	1.71 (s, 1.5H, CH_3), 1.87 (s, 1.5H, CH_3), 1.97 (s, 1.5H, CH_3), 2.14 (s, 1.5H, CH_3), 3.79 (s, 1.5H, OCH_3), 3.81 (s, 1.5H, OCH_3), 3.81 (s, 1.5H, OCH_3), 3.82 (s, 1.5H, OCH_3), 4.71 (dd, 0.5H, *J* = 11.7, 2.49 Hz, 1H, C*H*OH), 4.82 (m, 1H, H4), 4.98 (dd, 0.5H, *J* = 11.52, 2.61 Hz, C*H*OH), 5.07 (s ancho, 0.5H, =·=H_2), 5.12 (s ancho, 0.5H, =·=H_2), 5.16 (dd, 0.5H, *J* = 4.23, 3.06 Hz, =·=H_2), 5.20 (dd, 0.5H, *J* = 4.23, 3.06 Hz, =·=H_2), 6.79 (d, 1H, *J* = 9.18 Hz, PMP), 6.86 (d, 1H, *J* = 8.91 Hz, PMP), 6.88 (d, 1H, *J* = 9.06 Hz, PMP), 6.91 (d, 1H, *J* = 8.91 Hz, PMP), 7.16 (d, 1H, *J* = 9.06 Hz, PMP), 7.21 (d, 1H, *J* = 8.94 Hz, PMP), 7.27 (d, 1H, *J* = 8.91 Hz, PMP), 7.40 (d, 1H, *J* = 9.06 Hz, PMP).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	206.6 (=·=, M), 206.5 (=·=, M), 162.3 (C=O, M), 161.8 (C=O, M), 159.0 (C^{4rio}, m), 159.0 (C^{4rio}, M), 155.8 (C^{4rio}, m), 155.7 (C^{4rio}, M), 138.5 (C^{4rio}, m), 137.9 (C^{4rio}, M), 131.5 (C^{4rio}, m), 131.4 (C^{4rio}, M+m), 130.2 (C^{4rio}, M), 128.0 (2CH PMP, M), 127.7 (2CH PMP, m), 126.4 (C^{4rio}, M), 125.5 (C^{4rio}, m), 119.5 (2CH PMP, M), 119.0 (2CH PMP, m), 114.3 (2CH PMP, m), 114.2 (2CH PMP, M), 114.2 (2CH PMP, m), 113.9 (2CH PMP, M), 107.6 (C^{4rio}, M), 107.3 (C^{4rio}, m), 82.1 (=·=CH_2, M), 81.7 (=·=CH_2, m), 68.7 (CHOH, m), 68.0 (CHOH, M), 62.9 (C-H4, m), 61.9 (C-H4, M), 55.5 (OCH_3, M+m), 55.3 (OCH_3, m), 55.3 (OCH_3, M), 21.7 (CH_3, m), 21.5 (CH_3, M), 20.4 (CH_3, m), 20.3 (CH_3, M).
IR ($CHCl_3$)	3434 (OH), 2994, 1940 (=·=), 1745 (C=O) cm^{-1}.
EM – IE (m/z)	391 (M^+ + 1, 100).

Alcohol α-alénico 122d

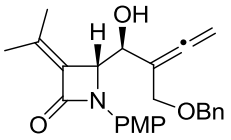


A partir de 100 mg (0.41 mmol) del aldehído **119** se obtuvieron 78 mg (52%) del compuesto **122d** (mezcla de isómeros *anti:sin* = 64:36) como un aceite.

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	1.81 (s, 1.92H, CH_3), 1.87 (s, 1.08H, CH_3), 2.07 (s, 1.92H, CH_3), 2.11 (s, 1.08H, CH_3), 3.78 (s, 3H, OCH_3), 4.69 (dd, 0.36H, *J* = 12.42, 2.04 Hz, H4), 4.90 (dd, 0.64H, *J* = 9.93, 2.91 Hz, H4), 4.94 (c, 0.36H, *J* = 2.34 Hz, C*H*OH), 5.01 (c, 0.64H, *J* = 2.61 Hz, C*H*OH), 5.13 (m, 2H, =·=CH_2), 6.82 (d, 0.72H, *J* = 9.06 Hz, PMP), 6.87 (d, 1.28H, *J* = 9.06Hz, PMP), 6.96 (m, 1H, Tiofeno), 7.02 (m, 2H, Tiofeno), 7.27 (d, 0.72H, *J* = 8.91 Hz, PMP), 7.38 (d, 1.28H, *J* = 9.06 Hz, PMP).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	206.7 (=·=, M), 206.6 (=·=, m), 162.4 (C=O, m), 161.9 (C=O, M), 155.8 (C^{4rio}, M), 155.7 (C^{4rio}, m), 139.0 (C^{4rio}, M), 138.3 (C^{4rio}, m), 137.1 (C^{4rio}, M), 137.0 (C^{4rio}, m), 131.4 (C^{4rio}, m), 131.2 (C^{4rio}, M), 131.1 (C^{4rio}, m), 130.1 (C^{4rio}, M), 127.6 (CH Tiofeno, m), 127.5 (CH Tiofeno, M), 125.3 (CH Tiofeno, m), 125.3 (CH Tiofeno, M), 124.3 (CH Tiofeno, M), 124.0 (CH Tiofeno, m), 119.7 (2CH PMP, m), 119.0 (2CH PMP, M), 114.3 (2CH PMP, m), 113.9 (2CH PMP, m), 103.6 (C^{4rio}, m), 103.1 (C^{4rio}, M), 82.4 (=·=CH_2, m), 82.0 (=·=CH_2, M), 69.8 (CHOH, m), 69.7 (CHOH, M), 62.6 (C-H4, M), 61.8 (C-H4, m), 55.4 (OCH_3, M+m), 21.8 (CH_3, M), 21.3 (CH_3, m), 20.4 (CH_3, M+m).

IR ($CHCl_3$)	3430 (OH), 2991, 1943 (=·=), 1743 (C=O) cm^{-1}.
EM – IE (m/z)	367 (M^+ + 1, 100).

Alcohol α-alénico 122e



A partir de 100 mg (0.41 mmol) del aldehído **119** se obtuvieron 71 mg (44%) del compuesto **122e** (mezcla de isómeros *anti:sin* = 64:36) como un aceite.

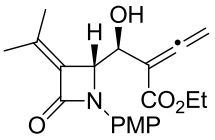
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	1,70 (s, 1.92H, CH_3), 1.77 (s, 1.08H, CH_3), 2.01 (s, 3H, CH_3), 3.68 (s, 3H, OCH_3), 4.01 (m, 2H, OCH_2), 4.29 (d, 1H, *J* = 2.76 Hz, H4), 4.34 (s, 0.64H, C*H*OH), 4.46 (s, 0.36H, C*H*OH), 4.64 (m, 2H, =·=CH_2), 4.72 (s ancho, 0.36H, OCH_2Ph), 4.78 (s ancho, 0.64H, OCH_2Ph), 6.72 (d, 1.28 H, *J* = 9.06 Hz, PMP), 6.75 (d, 0.72H, *J* = 8.61 Hz, PMP), 7.20 (m, 5.72H, Ph+PMP), 7.43 (d, 1.28H, *J* = 9.06 Hz, PMP).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	206.6 (=·=, M), 206.5 (=·=, m), 162.1 (C=O, m), 162.0 (C=O, M), 155.8 (C^{4rio}, m), 155.7 (C^{4rio}, M), 138.6 (C^{4rio}, m), 138.1 (C^{4rio}, M), 137.4 (C^{4rio}, m), 137.3 (C^{4rio}, M), 132.0 (C^{4rio}, M), 131.5 (C^{4rio}, m), 131.5 (C^{4rio}, m), 130.7 (C^{4rio}, M), 128.4 (2CH Ph, M+m), 127.9 (2CH Ph, m), 127.9 (2CH Ph, M), 127.8 (CH Ph, M+m), 118.8 (2CH PMP, M), 118.7 (2CH PMP, m), 114.3 (2CH PMP, m), 114.1 (2CH PMP, M), 99.9 (C^{4rio}, m), 99.6 (C^{4rio}, M), 78.1 (=·=CH_2, m), 77.8 (=·=CH_2, M), 72.4 (OCH_2, M+m), 70.3 (CHOH, M), 70.1 (OCH_2, M), 70.0 (OCH_2, m), 69.2 (CHOH, m), 63.7 (C-H4, M), 62.4 (C-H4, m), 55.4 (OCH_3, M+m), 21.7 (CH_3, m), 21.4 (CH_3, M), 20.4 (CH_3, m), 20.3 (CH_3, M).
IR ($CHCl_3$)	3433 (OH), 2993, 1944 (=·=), 1742 (C=O) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada $(M+H)^+$ para $C_{25}H_{27}NO_4$: 406.2018 Experimental: 406.2004

PROCEDIMIENTO B

Sobre una suspensión de indio (1 mmol) y LiI (3 mmol) en *N,N'*-dimetilformamida (4 ml) se añadió el bromuro correspondiente (1.5 mmol). Después de agitar durante 30 minutos a temperatura ambiente y en atmósfera de argón se añadió el aldehído. Una vez terminada la reacción, se añadió $NaHCO_3$ (sat.) (40 ml/mmol). La fase acuosa se extrajo con éter (3 x 40 ml/mmol) y la combinación de fases orgánicas se lavó con NaCl (sat.), se secó

sobre $MgSO_4$, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos/AcOEt 3:1).

Alcohol α-alénico 122f



A partir de 100 mg (0.41 mmol) del aldehído **119** se obtuvieron 78 mg (56%) del compuesto **122f** (mezcla de isómeros *anti:sin* = 55:45) como un aceite.

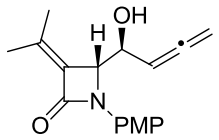
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	1.27 (t, 1.65H, *J* = 6.99 Hz, C*H*$_2$CH$_3$), 1.28 (t, 1.35H, *J* = 7.17 Hz, C*H*$_2$CH$_3$), 1.68 (s ancho, 1H, OH), 1.83 (s, 1.35H, CH_3), 1.90 (s, 1,65H, CH_3), 2.11 (s, 1.65H, CH_3), 2.12 (s, 1.35H, CH_3), 3.78 (s, 1.65H, OCH_3), 3.79 (s, 1.35H, OCH_3), 4.19 (c, 1.1H, *J* = 6.99 Hz, OCH_2), 4.20 (m, 0.55H, H4), 4.25 (c, 0.9H, *J* = 7.14 Hz, OCH_2), 4.44 (d, 0.45H, *J* = 0.75 Hz, H4), 4.88 (m, 2H, =·=CH_2), 5.07 (dd, 0.45H, *J* = 14.31, 1.89 Hz, CHOH), 5.16 (d, 0.55H, *J* = 2.07 Hz, CHOH), 6.85 (d, 0.9H, *J* = 9.24 Hz, PMP), 6.87 (d, 1.1H, *J* = 9.24 Hz, PMP), 7.29 (d, 1.1H, *J* = 9.24 Hz, PMP), 7.48 (d, 0.9H, *J* = 9.03 Hz, PMP).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	213.0 (=·=, M), 212.7 (=·=, m), 166.8 (C=O, M), 166.4 (C=O, m), 162.2 (C=O, m), 162.0 (C=O, M), 156.1 (C^{4rio}, m), 155.7 (C^{4rio}, M), 139.4 (C^{4rio}, M), 139.0 (C^{4rio}, m), 131.6 (C^{4rio}, m), 131.3 (C^{4rio}, M), 130.9 (C^{4rio}, M), 130.3 (C^{4rio}, m), 118.8 (2CH PMP, M), 118.8 (2CH PMP, m), 114.2 (2CH PMP, M), 114.2 (2CH PMP, m), 99.7 (C^{4rio}, m), 98.6 (C^{4rio}, M), 81.4 (=·=CH_2, m), 81.2 (=·=CH_2, M), 69.3 (CHOH, m), 68.8 (CHOH, M), 63.0 (C-H4, m), 62.4 (C-H4, M), 61.5 (OCH_2, m), 61.5 (OCH_2, M), 55.5 (OCH_3, m), 55.4 (OCH_3, M), 21.8 (CH_3, M), 21.8 (CH_3, m), 20.5 (CH_3, m), 20.4 (CH_3, M), 14.2 (CH_3, m), 14.2 (CH_3, M).
IR ($CHCl_3$)	3440 (OH), 2998, 1940 (=·=), 1742 (C=O), 1720 (C=O-*éster*) cm^{-1}.
EM – IE (m/z)	357 (M^+ + 1, 100).

PROCEDIMIENTO C

Una disolución del correspondiente aldehído (1 mmol) y bromuro de propargilo (2 mmol) en 1,2-dimetoxietano (1.25 ml) se añadió a una disolución de $SnCl_2.2H_2O$ (1.5 mmol) y LiI (2 mmol) en 1,2-dimetoxietano (1.25 ml) a 0ºC. La reacción se agitó 1h a 0ºC y después se dejó a temperatura ambiente. Después de 23 h se añadieron la mitad de mmol de cada uno de los reactivos y se agitó durante otras 24h a temperatura ambiente. Una vez terminada la reacción se eliminaron los volátiles y al residuo se añadió H_2O y AcOEt. La fase orgánica se lavó después con agua y NaCl (sat.), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se

eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos/AcOEt 3:1).

Alcohol α-alénico 122g



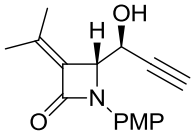
A partir de 100 mg (0.41 mmol) del aldehído **119** se obtuvieron 54 mg (46%) del compuesto **122g** (mezcla de isómeros *anti:sin* = 55:45) como un aceite.

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	1.83 (s, 1.65H, CH_3), 1.91 (s, 1.35H, CH_3), 2.13 (s, 1.65H, CH_3), 2.15 (s, 1.65H, CH_3), 2.26 (s ancho, 1H, OH), 3.78 (s, 3H, OCH_3), 4.78 (m, 4H, H=·=H_2 + C*H*OH + H4), 5.26 (m, 1H, *H*=·=H_2), 6.87 (d, 2H, *J* = 9.06 Hz, PMP), 7.37 (d, 1.1H, *J* = 9.06 Hz, PMP), 7.54 (d, 0.9H, *J* = 9.03 Hz, PMP).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	207.5 (=·=, m), 207.5 (=·=, M), 162.0 (C=O, m), 162.0 (C=O, M), 155.8 (C^{4rio}, M), 155.8 (C^{4rio}, m), 139.4 (C^{4rio}, M), 138.3 (C^{4rio}, m), 131.9 (C^{4rio}, M), 131.2 (C^{4rio}, m), 130.7 (C^{4rio}, M), 130.5 (C^{4rio}, m), 119.0 (2CHAr, M), 118.7 (2CHAr, m), 114.3 (2CHAr, M), 114.1 (2CHAr, m), 90.2 (*C*H=·=CH_2, M), 90.0 (*C*H=·=CH_2, m), 78.1 (=·=*C*H_2, m), 78.0 (=·=*C*H_2, M), 69.7 (OCH, m), 68.7 (OCH, M), 64.0 (C-H4, m), 62.7 (C-H4, M), 55.4 (OCH_3, M+m), 21.9 (CH_3, M), 21.4 (CH_3, m), 20.5 (CH_3, M), 20.4 (CH_3, m).
IR ($CHCl_3$)	3445 (OH), 2995, 1938 (=·=), 1746 (C=O) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada $(M+H)^+$ para $C_{17}H_{19}NO_3$: 286.1443 Experimental: 286.1449

II.3.6. SÍNTESIS DEL ALCOHOL PROPARGÍLICO 123a

Sobre una disolución del aldehído (1 mmol) en THF anhidro (6 ml) a –78ºC se añadió lentamente bromuro de etinilmagnesio (3 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que la reacción se completó (c.c.f.). Una vez terminada la reacción, se añadió $NaHCO_3$ (sat.) a –78ºC y se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente. Entonces, se extrajo con AcOEt, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos/AcOEt 3:1).

Alcohol propargílico 123a



A partir de 200 mg (0.815 mmol) del aldehído **119** se obtuvieron 108 mg (49%) del compuesto **123a** (mezcla de isómeros *anti:sin* = 85:15) como un sólido amarillento.

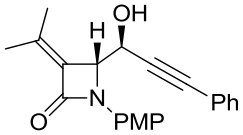
PF: 104 – 108 ºC

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	1.92 (s, 0.45H, CH_3), 1.94 (s, 2.55H, CH_3), 2.16 (s, 3H, CH_3), 2.48 (d, 0.85H, *J* = 2.2 Hz, ≡CH), 2.53 (d, 0.15H, *J* = 2.2 Hz, ≡CH), 2.71 (s ancho, 1H, OH), 3.78 (s, 3H, OCH_3), 4.70 (d, 0.85H, *J* = 3.4 Hz, H4), 4.77 (s ancho, 0.15H, H4), 4.91 (s ancho, 1H, C*H*OH), 6.85 (d, 2H, *J* = 9.04 Hz, PMP), 7.40 (d, 2H, *J* = 9.02 Hz, PMP).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	162.1 (C=O), 156.0 (C^{4ario}), 139.8 (C^{4ario}), 131.0 (C^{4ario}), 130.7 (C^{4ario}), 118.8 (2CH PMP), 114.3 (2CH PMP), 81.0 (C^{4ario}), 75.6 (≡CH), 62.3 (CHOH), 62.0 (C-H4), 55.5 (OCH_3), 21.9 (CH_3), 20.5 (CH_3).
IR ($CHCl_3$)	3332 (OH), 2229 (C≡C), 1742 (C=O) cm^{-1}.
EM – IE (m/z)	272 (M^+ + 1, 100).

II.3.7. SÍNTESIS DEL ALCOHOL PROPARGÍLICO 123b

Una disolución enfriada de *n*BuLi (1.89 ml, 3.03 mmol, 1.6 M en hexanos) se añadió a una disolución agitada de fenilacetileno (3.03 mmol) en THF (5 ml) a –78ºC. Tras 30 min, la disolución resultante se transfirió vía cánula a una disolución del 4-oxoazetidin-2-carbaldehído (1 mmol) en THF (5 ml) a –78ºC y la mezcla se agitó a esa temperatura durante 5h. Se añadió una disolución acuosa de cloruro amónico saturado (3 ml) y la mezcla se dejó alcanzar la temperatura ambiente. Se extrajo con AcOEt (3 x 5 ml) y los extractos orgánicos se lavaron con disolución saturada de NaCl, se secaron con $MgSO_4$ y se concentraron a presión reducida. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos/AcOEt 4:1).

Alcohol propargílico 123b



A partir de 120 mg (0.49 mmol) del aldehído **119** se obtuvieron 96 mg (57%) del compuesto **123b** (mezcla de isómeros *anti:sin* = 63:37) como un aceite amarillento.

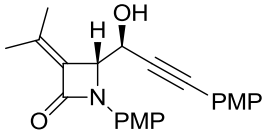
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	1.96 (s, 1.89H, CH_3), 1.98 (s, 1.11H, CH_3), 2.17 (s, 3H, CH_3), 3.77 (s, 1.89H, OCH_3), 3.78 (s, 1.11H, OCH_3), 4.80 (d, 0.63H, *J* = 3.48 Hz, H4), 4.84 (s ancho, 0.37H, H4), 5.08 (d, 0.63H, *J* = 3.36 Hz, C*H*OH), 5.12 (s ancho, 0.37H, C*H*OH), 6.85 (d, 1.26H, *J* = 9.06 Hz, PMP), 6.87 (d, 0.74H, *J* = 9.06 Hz, PMP), 7.29 (m, 5H, Ph), 7.48 (d, 1.26H, *J* = 9.06 Hz, PMP), 7.49 (d, 0.74H, *J* = 9.21 Hz, PMP).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	162.2 (C=O, M), 161.8 (C=O, m), 155.9 (C^{4ario}, M), 155.9 (C^{4ario}, m), 139.4 (C^{4ario}, M), 139.4 (C^{4ario}, m), 131.7 (2CH Ph, M), 131.7 (2CH Ph, m), 131.3 (C^{4ario}, M), 131.2 (C^{4ario}, m), 130.8 (C^{4ario}, M), 129.9 (C^{4ario}, m), 128.8 (CH Ph, M), 128.7 (CH Ph, m), 128.3 (2CH Ph, M), 128.3 (2CH Ph, m), 121.9 (C^{4ario}, M), 121.8 (C^{4ario}, m), 119.0 (2CH PMP, M), 118.9 (2CH PMP, m), 114.4 (2CHAr, M), 114.3 (2CHAr, m), 87.7 (≡C^{4ario}, m), 87.2 (≡C^{4ario}, M), 86.6 (≡C^{4ario}, M), 86.3 (≡C^{4ario}, m), 63.4 (CHOH, m), 63.0 (CHOH, M), 62.6 (C-H4, M), 62.5 (C-H4, m), 55.5 (OCH_3), 21.8 (CH_3, m), 21.8 (CH_3, M), 20.6 (CH_3, M), 20.5 (CH_3, m).
IR ($CHCl_3$)	3335 (OH), 2237 (C≡C),1745 (C=O) cm^{-1}.
EM – IE (m/z)	348 (M^+ + 1, 100).

II.3.8. SÍNTESIS DE LOS ALCOHOLES PROPARGÍLICOS 123c-e

PROCEDIMIENTO A:

A una disolución del alquino (1 mmol) y el yoduro correspondiente (2 mmol) en DMSO (4 ml) se añadieron $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0.02 mmol), CuI (0.02 mmol) y Et_3N (28 mmol) y se agitó a 40ºC hasta que la reacción se completó. Una vez terminada la reacción se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó varias veces con agua, se secó con $MgSO_4$ y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos/AcOEt).

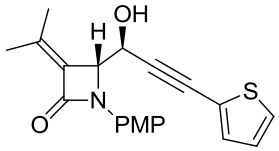
Alcohol propargílico 123c



A partir de 72 mg (0.27 mmol) del alcohol propargílico **123a** se obtuvieron 90 mg (88%) del compuesto **123c** (mezcla de isómeros *anti:sin* = 80:20) como un aceite marrón por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 3:1).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	1.96 (s, 2.4H, CH_3), 1.98 (s, 0.6H, CH_3), 2.18 (s, 3H, CH_3), 3.78 (s, 2.4H, OCH_3), 3.81 (s, 0.6H, OCH_3), 4.80 (d, 0.8H, *J* = 3.51 Hz, H4), 4.84 (s ancho, 0.2H, H4), 5.06 (t ancho, 0.8H, *J* = 4.11 Hz, C*H*OH), 5.11 (d ancho, 0.2H, *J* = 4.53 Hz, C*H*OH), 6.83 (d, 2H, *J* = 8.91 Hz, PMP), 6.86 (d, 2H, *J* = 9.06 Hz, PMP), 7.29 (d, 2H, *J* = 8.91 Hz, PMP), 7.50 (d, 2H, *J* = 9.06 Hz, PMP).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	162.2 (C=O), 160.0 (C^{4ario}), 155.9 (C^{4ario}), 139.2 (C^{4ario}), 133.2 (2CH PMP, M+m), 131.4 (C^{4ario}), 130.9 (C^{4ario}), 129.9 (C^{4ario}), 119.0 (2CH PMP, M), 118.9 (2CH PMP, m), 114.4 (2CH PMP, m), 114.2 (2CH PMP, M), 113.9 (2CH PMP, M+m), 87.3 (≡C^{4ario}), 85.3 (≡C^{4ario}), 63.2 (CHOH), 62.7 (C-H4), 55.5 (OCH_3), 55.3 (OCH_3), 21.9 (CH_3, m), 21.8 (CH_3, M), 21.0 (CH_3, m), 20.6 (CH_3, M).
IR ($CHCl_3$)	3330 (OH), 2230 (C≡C), 1741 (C=O) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada $(M+H)^+$ para $C_{23}H_{23}NO_4$: 378.1705 Experimental: 378.1707

Alcohol propargílico 123d

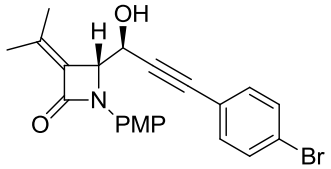


A partir de 84 mg (0.31 mmol) del alcohol propargílico **123a** se obtuvieron 71 mg (65%) del compuesto **123d** (mezcla de isómeros *anti:sin* = 80:20) como un aceite marrón por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 4:1).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	1.95 (s, 2.4H, CH_3), 1.97 (s, 0.6H, CH_3), 2.16 (s, 3H, CH_3), 2.89 (s ancho, 1H, OH) 3.77 (s, 3H, OCH_3), 4.78 (d, 0.8H, *J* = 3.51 Hz, H4), 4.82 (d, 0.2H, *J* = 2.22 Hz, H4), 5.06 (d, 0.8H, *J* = 3.48 Hz, C*H*OH), 5.11 (d, 0.2H, *J* = 2.19 Hz, C*H*OH), 6.85 (d, 2H, *J* = 9.06 Hz, PMP), 6.95 (dd, 1H, *J* = 5.13, 3.66Hz, Tiofeno), 7.14 (dd, 1H, *J* = 3.66, 1.17 Hz, Tiofeno), 7.26 (dd, 1H, *J* = 5.1, 1.17 Hz, Tiofeno), 7.47 (d, 2H, *J* = 9.06 Hz, PMP).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	162.1 (C=O, M), 161.8 (C=O, m), 156.0 (C^{4ario}, m), 155.9 (C^{4ario}, M), 139.6 (C^{4ario}, m), 139.5 (C^{4ario}, M), 132.7 (CH Tiofeno, m), 132.7 (CH Tiofeno, M), 131.2 (C^{4ario}, M), 131.1 (C^{4ario}, m), 130.8 (C^{4ario}, M), 129.8 (C^{4ario}, m), 127.8 (CH Tiofeno, m), 127.7 (CH Tiofeno, M), 127.0 (CH Tiofeno), 121.8 (C^{4ario}, M), 121.7 (C^{4ario}, m), 119.0 (CH PMP, M), 118.9 (CH PMP, m), 114.4 (CH PMP, m), 114.3 (CH PMP, M), 90.7 (≡C^{4ario}, M), 90.4 (≡C^{4ario}, m), 81.1 (≡C^{4ario}, m), 80.6 (≡C^{4ario}, M), 63.4 (CHOH, m), 63.1 (CHOH, M), 62.7 (C-H4, M), 62.3 (C-H4, m), 55.5 (OCH_3), 21.9 (CH_3, m), 21.7 (CH_3, M), 20.6 (CH_3, m), 20.5 (CH_3, M).
IR ($CHCl_3$)	3338 (OH), 2216 (C≡C), 1743 (C=O) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada $(M+H)^+$ para $C_{20}H_{19}NO_3S$: 354.1164 Experimental: 354.1165

Alcohol propargílico 123e



A partir de 73 mg (0.27 mmol) del alcohol propargílico **123a** se obtuvieron 64 mg (56%) del compuesto **123e** (mezcla de isómeros *anti:sin* = 82:18) como un sólido marrón por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 4:1).

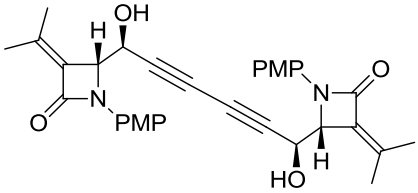
PF: 153 – 159 ºC

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	1.95 (s, 3H, CH_3), 2.17 (s, 3H, CH_3), 3.78 (s, 3H, OCH_3), 4.80 (d, 0.82H, *J* = 3.36 Hz, H4), 4.85 (s ancho, 0.18H, H4), 5.07 (s ancho, 0.82H, C*H*OH), 5.10 (s ancho, 0.18H, C*H*OH), 6.86 (d, 2H, *J* = 9.06 Hz, PMP), 7.20 (d, 2H, *J* = 8.64 Hz, Ar), 7.44 (d, 2H, *J* = 8.46 Hz, Ar), 7.46 (d, 2H, *J* = 8.91 Hz, PMP).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	162.1 (C=O), 156.0 (C^{4ario}), 139.5 (C^{4ario}), 133.1 (2CH Ar), 131.6 (2CH Ar), 131.2 (C^{4ario}), 130.9 (C^{4ario}), 123.2 (C^{4ario}), 120.9 (C^{4ario}), 119.0 (2CH PMP), 114.3 (2CH PMP), 87.7 (≡C^{4ario}), 86.3 (≡C^{4ario}), 63.1 (CHOH), 62.4 (C-H4), 55.5 (OCH_3), 21.8 (CH_3), 20.8 (CH_3).
IR ($CHCl_3$)	3346 (OH), 2228 (C≡C), 1745 (C=O) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada $(M+H)^+$ para $C_{22}H_{20}BrNO_3$: 426.0705 Experimental: 426.0708

PROCEDIMIENTO B:

A una disolución del alcohol propargílico **123a** (1 mmol) en acetonitrilo (24 ml) se añadieron acetato de cobre (II) (2.14 mmol) y carbonato potásico (1.2 mmol) La mezcla se agitó a temperatura ambiente y en atmósfera de argón hasta desaparición del material de partida. A continuación se lavó la mezcla dos veces con salmuera, se secó con $MgSO_4$ y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos/AcOEt 4:1).

Bis(Alcohol propargílico) 123f



A partir de 100 mg (0.37 mmol) del alcohol propargílico **123a** se obtuvieron 108 mg (54%) del compuesto **123f** (mezcla de isómeros *anti:sin* = 80:20) como un sólido amarillento por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 4:1).

PF: 225 – 230 ºC

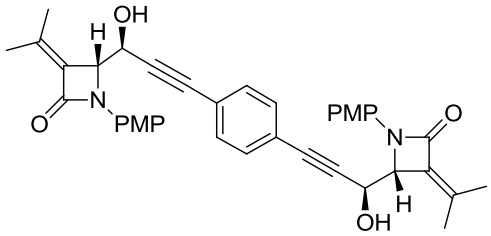
^{1}H-RMN (300 MHz, $(CD_3)_2CO$)	1.90 (s, 1.2H, CH_3), 1.95 (s, 4.8H, CH_3), 2.08 (s, 1.2H, CH_3), 2.12 (s, 4.8H, CH_3), 3.76 (s, 6H, OCH_3), 4.77 (d, 1.6H, *J* = 3.36 Hz, H4), 4.80 (s ancho, 0.4H, H4), 5.08 (d, 1.6H, *J* = 3.66 Hz, C*H*OH), 5.11 (s, 0.4H, C*H*OH), 6.90 (d, 4H, *J* = 9.06 Hz, PMP), 7.42 (d, 3.2H, *J* = 9.06 Hz, PMP), 7.57 (d, 0.8H, *J* = 9.03 Hz, PMP).
^{13}C-RMN (75 MHz, $(CD_3)_2CO$)	162.3 (2C=O, m), 162.2 (2C=O, M), 156.9 (2C^{4ario}, M), 156.8 (2C^{4ario}, m), 139.9 (2C^{4ario}, M), 138.9 (2C^{4ario}, m), 132.9 (2C^{4ario}, m), 132.6 (2C^{4ario}, M), 132.4 (2C^{4ario}, M), 131.6 (2C^{4ario}, m), 119.6 (4CH PMP, m), 119.3 (4CH PMP, M), 115.2 (4CH PMP, M), 114.9 (4CH PMP, m), 78.7 (2≡C^{4ario}, M+m), 70.5 (2≡C^{4ario}, M+m), 64.4 (2CHOH, m), 63.1 (2CHOH, M), 62.9 (2C-H4, m), 62.9 (2C-H4, M), 55.8 (2OCH_3, M), 55.7 (2OCH_3, m), 22.0 (2CH_3, M), 21.6 (2CH_3, m), 20.5 (2CH_3, M), 20.5 (2CH_3, m).
IR ($CHCl_3$)	3335 (OH), 2231 (C≡C), 1744 (C=O) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada $(M+H)^+$ para $C_{32}H_{32}N_2O_6$: 541.2339 Experimental: 541.2331

PROCEDIMIENTO C:

A una disolución del alcohol propargílico **123a** (1 mmol) y 1,4-diyodobenceno (0.5 mmol) en DMSO (4 ml) se añadieron $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0.02 mmol), CuI (0.02 mmol) y Et_3N (28 mmol) y se agitó a 40ºC hasta que la reacción se completó. Una vez terminada la

reacción se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó varias veces con agua, se secó con $MgSO_4$ y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos/AcOEt 2:1).

Bis(Alcohol propargílico) 123g



A partir de 134 mg (0.5 mmol) del alcohol propargílico **123a** se obtuvieron 151 mg (61%) del compuesto **123g** (mezcla de isómeros *anti:sin* = 75:25) como un sólido amarillento por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 2:1).

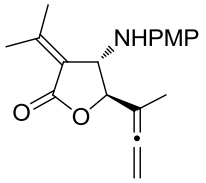
PF: 196 – 204ºC

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	1.6 (s ancho, 2H, OH), 1.96 (s, 6H, CH_3), 2.18 (s, 6H. CH_3), 3.79 (s, 4.5H, OCH_3), 3.79 (s, 1.5H, OCH_3), 4.81 (d, 1.5H, *J* = 3.45 Hz, H4), 4.86 (d, 0.5H, *J* = 1.65 Hz, H4), 5.10 (d, 1.5H, *J* = 3.42 Hz, C*H*OH), 5.13 (d, 0.5H, *J* = 2.07 Hz, C*H*OH), 6.87 (d, 3H, *J* = 9.06 Hz, PMP), 6.89 (d, 1H, *J* = 8.91 Hz, PMP), 7.27 (m, 4H, Ph), 7.47 (d, 3H, *J* = 9.06 Hz, PMP), 7.49 (d, 1H, *J* = 8.52 Hz, PMP).
^{13}C-RMN (75 MHz, $(CD_3)_2CO$)	157.0 (2C=O, M+m), 139.3 (2C^{4ario}, M+m), 132.8 (2C^{4ario}, M+m), 132.6 (4CH Ar, M), 132.6 (4CH Ar, m), 129.7 (2C^{4ario}, M+m), 119.8 (2C^{4ario}, M+m), 119.7 (4CH PMP, m), 119.6 (4CH PMP, M), 119.4 (2C^{4ario}, M+m), 115.3 (4CH PMP, M), 115.1 (4CH PMP, m), 86.0 (2≡C^{4ario}, M+m), 83.0 (2≡C^{4ario}, M+m), 63.4 (2CHOH, m), 63.1 (2CHOH, M), 63.0 (2C-H4, M+m), 55.9 (2OCH_3, M), 22.1 (2CH_3, m), 22.1 (2CH_3, M), 20.6 (2CH_3, m), 20.5 (2CH_3, M).
IR ($CHCl_3$)	3332 (OH), 2237 (C≡C), 1746 (C=O) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada $(2M+H+K)^{2+}$ para $C_{38}H_{36}N_2O_6$: 636.2431 Experimental: 636.2450

II.3.9. SÍNTESIS DE LAS γ-LACTONAS 124 PARTIENDO DE α-ALENOLES

Una disolución de la alenil-β-lactama (1 mmol) en DCE (10 ml) se introdujo en un tubo cerrado y se añadió $FeCl_3.6H_2O$ (0.1 mmol). La reacción se mantuvo a 70ºC. Una vez que la reacción terminó se diluyó con NaCl y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos/AcOEt 3:1).

Alenil-γ-lactona 124a

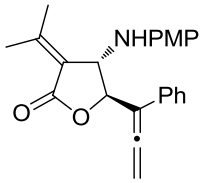


A partir de 100 mg (0.34 mmol) del alenol **122a** se obtuvieron 87 mg (87%) del compuesto **124a** como un aceite.

PF: 118 – 120 ºC

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	1.77 (t, 3H, *J* = 3.21 Hz, CH_3), 2.00 (s, 3H, CH_3), 2.35 (s, 3H, CH_3), 3.76 (s, 3H, OCH_3), 4.62 (s ancho, 1H, NCH), 4.72 (s ancho, 1H, OCH), 4.89 (m, 2H, =·=CH_2), 6.57 (d, 2H, *J* = 8.91 Hz, PMP), 6.81 (d, 2H, *J* = 8.91 Hz, PMP).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	205.9 (=·=), 169.1 (C=O), 157.7 (C^{4rio}), 152.9 (C^{4rio}), 121.7 (C^{4rio}), 115.2 (4CH PMP), 114.8 (C^{4rio}), 98.1 (C^{4rio}), 81.7 (OCH), 77.2 (=·=CH_2), 57.0 (NCH), 55.7 (OCH_3), 24.1 (CH_3), 20.5 (CH_3), 15.1 (CH_3).
IR ($CHCl_3$)	3367 (NH), 1958 (=·=), 1743 (C=O) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada $(M+Na)^+$ para $C_{18}H_{21}NO_3$: 322.1419 Experimental: 322.1420

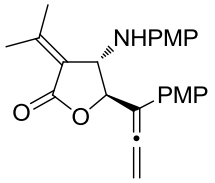
Alenil-γ-lactona 124b



A partir de 85 mg (0.230 mmol) del alenol **122b** se obtuvieron 47 mg (56%) del compuesto **124b** como un aceite.

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	1.98 (s, 3H, CH_3), 2.34 (s, 3H, CH_3), 3.75 (s, 3H, OCH_3), 4.73 (s ancho, 1H, NCH), 5.33 (m, 3H, =·=CH_2+OCH), 6.53 (d, 2H, *J* = 8.91 Hz, PMP), 6.76 (d, 2H, *J* = 9.06 Hz, PMP), 7.34 (m, 5H, Ph).
^{13}C-RMN (75 MHz, $(CD_3)_2CO$)	207.7 (=·=), 166.7 (C=O), 164.4 (C^{4rio}), 153.0 (C^{4rio}), 133.0 (C^{4rio}), 128.6 (2CH Ph), 127.6 (CH Ph), 126.6 (2CH Ph), 121.4 (C^{4rio}), 115.1 (4CH PMP), 113.8 (C^{4rio}), 105.6 (C^{4rio}), 81.4 (=·=CH_2), 77.2 (OCH), 60.4 (NCH), 55.7 (OCH_3), 24.2 (CH_3), 20.5 (CH_3).
IR ($CHCl_3$)	3364 (NH), 1955 (=·=), 1741 (C=O) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada $(M+H)^+$ para $C_{23}H_{23}NO_3$: 362.1756 Experimental: 362.1752

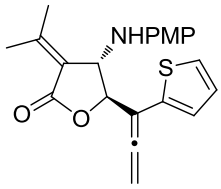
Alenil-γ-lactona 124c



A partir de 50 mg (0.130 mmol) del alenol **122c** se obtuvieron 28 mg (55%) del compuesto **124c** como un aceite.

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	1.98 (s, 3H, CH_3), 2.34 (s, 3H, CH_3), 3.74 (s, 3H, OCH_3), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 4.71 (s ancho, 1H, NCH), 5.24 (s ancho, 1H, OCH), 5.30 (m, 2H, ·=CHH), 6.51 (d, 2H, *J* = 8.91 Hz, N-PMP), 6.77 (d, 2H, *J* = 9.03 Hz, N-PMP), 6.87 (d, 2H, *J* = 8.91 Hz, PMP), 7.33 (d, 2H, *J* = 8.76 Hz, PMP).
^{13}C-RMN (75 MHz, $(CD_3)_2CO$)	207.4 (=·=), 159.1 (C=O), 157.8 (C^{4rio}), 152.9 (C^{4rio}), 151.0 (C^{4rio}), 128.0 (2CH PMP), 125.2 (C^{4rio}), 121.6 (C^{4rio}), 115.1 (4CH PMP), 115.0 (C^{4rio}), 114.1 (2CH PMP), 105.2 (C^{4rio}), 81.3 (=·=CH_2), 78.8 (OCH), 57.7 (NCH), 55.7 (OCH_3), 55.3 (OCH_3), 24.1 (CH_3), 20.5 (CH_3).
IR ($CHCl_3$)	3370 (NH), 1948 (=·=), 1742 (C=O) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada $(M+H)^+$ para $C_{24}H_{25}NO_4$: 392.1862 Experimental: 392.1853

Alenil-γ-lactona 124d

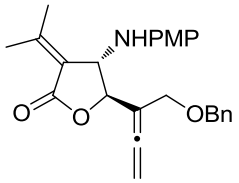


A partir de 50 mg (0.14 mmol) del alenol **122d** se obtuvieron 25 mg (49%) del compuesto **124d** como un aceite.

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	1.99 (s, 3H, CH_3), 3.34 (s, 3H, CH_3), 3.75 (s, 3H, OCH_3), 4.71 (s, 1H, NCH), 5.17 (td, 1H, *J* = 2.19, 1.02 Hz, OCH), 5.35 (m, 2H, =·=CH_2), 6.53 (d, 2H, *J* = 8.91 Hz, PMP), 6.80 (d, 2H, *J* = 8.91 Hz, PMP), 7.00 (m, 2H, Tiofeno), 7.24 (dd, 1H, *J* = 4.95, 1.32 Hz, Tiofeno).
^{13}C-RMN (75 MHz, $(CD_3)_2CO$)	206.9 (=·=), 168.9 (C=O), 158.1 (C^{4rio}), 153.0 (C^{4rio}), 136.6 (C^{4rio}), 127.7 (CH Tiofeno), 125.4 (CH Tiofeno), 125.1 (CH Tiofeno), 121.4 (C^{4rio}), 115.1 (4CH PMP), 113.9 (C^{4rio}), 101.6 (C^{4rio}), 82.0 (·=CH_2), 79.3 (OCH), 57.6 (NCH), 55.7 (OCH_3), 24.2 (CH_3), 20.6 (CH_3)
IR ($CHCl_3$)	3364 (NH), 1951 (=·=), 1743 (C=O) cm^{-1}.

Masa exacta – ES	Calculada $(M+H)^+$ para $C_{21}H_{21}NO_3S$: 368.1320 Experimental: 368.1304

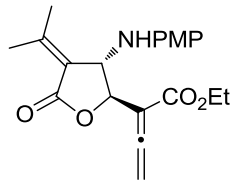
Alenil-γ-lactona 124e



A partir de 50 mg (0.128 mmol) del alenol **122e** se obtuvieron 28 mg (54%) del compuesto **124e** como un aceite.

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	1.92 (s, 3H, CH_3), 2.30 (s, 3H, CH_3), 3.74 (s, 3H, OCH_3), 4.51 (s, 2H, CH_2-Ph), 4.71 (s, 2H, CH_2O), 4.73 (s ancho, 1H, NCH), 4.94 (s ancho, 1H, OCH), 5.04 (m, 2H, =·=CH_2), 6.60 (d, 2H, *J* = 8.76 Hz, PMP), 6.77 (d, 2H, *J* = 8.91 Hz, PMP), 7.34 (m, 5H, Ph).
^{13}C-RMN (75 MHz, $(CD_3)_2CO$)	206.7 (=·=), 167.9 (C=O), 157.8 (C^{4rio}), 137.7 (C^{4rio}), 128.6 (C^{4rio}), 128.4 (2CH Ph), 127.8 (2CH Ph), 127.7 (CH Ph), 127.0 (C^{4rio}), 120.7 (C^{4rio}), 115.2 (4CH PMP), 100.4 (C^{4rio}), 78.8 (=·=CH_2), 77.2 (OCH), 72.4 (OCH_2), 68.4 (OCH_2), 60.4 (NCH), 55.8 (OCH_3), 24.1 (CH_3), 20.5 (CH_3).
IR ($CHCl_3$)	3364 (NH), 1954 (=·=), 1744 (C=O) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada $(M+H)^+$ para $C_{25}H_{27}NO_4$: 406.2018 Experimental: 406.2017

Alenil-γ-lactona 124f

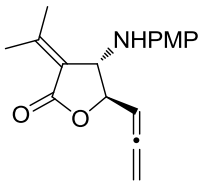


A partir de 32 mg (0.09 mmol) del alenol **122f** se obtuvieron 16 mg (49%) del compuesto **124f** como un aceite.

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	1.27 (s, 3H, CH_3), 1.31 (t, 3H, *J* = 7.02 Hz, OCH_2CH_3), 1.62 (s, 3H, CH_3), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 4.24 (c, 2H, *J* = 6.99 Hz, OCH_2CH_3), 4.44 (d, 1H, *J* = 0.87 Hz, NCH), 5.20 (dd, 1H, *J* = 1.59, 0.9 Hz, OCH), 5.31 (m, 1H, =·=C*H*H), 5.37 (t, 1H, *J* = 1.47 Hz, =·=CH*H*), 6.90 (d, 2H, *J* = 9.06 Hz, PMP), 7.36 (d, 2H, *J* = 9.06 Hz, PMP).

^{13}C-RMN (75 MHz, $(CD_3)_2CO$)	207.6 (=·=), 179.2 (C=O), 164.8 (C=O), 158.1 (C^{4rio}), 153.0 (C^{4rio}), 125.1 (C^{4rio}), 117.9 (2CH PMP), 114.6 (2CH PMP), 109.8 (C^{4rio}), 94.4 (C^{4rio}), 80.5 (=·=CH_2), 77.2 (OCH), 69.3 (OCH_2), 60.7 (NCH), 55.5 (OCH_3), 24.1 (CH_3), 21.6 (CH_3), 14.1 (CH_3).
IR ($CHCl_3$)	3365 (NH), 1952 (=·=), 1745 (C=O), 1718 (C=O-*éster*) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada $(M+H)^+$ para $C_{20}H_{23}NO_5$: 358.1654 Experimental: 358.1652

Alenil-γ-lactona 124g



A partir de 54 mg (0.19 mmol) del alenol **122g** se obtuvieron 33 mg (60%) del compuesto **124g** como un aceite.

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	2.02 (s, 3H, CH_3), 2.36 (s, 3H, CH_3), 3.66 (s ancho, 1H, NH), 3.77 (s, 3H, OCH_3), 4.53 (s ancho, 1H, NCH), 4.86 (dtd, 1H, *J* = 6.12, 2.49, 0.87 Hz, OCH), 5.01 (m, 2H, =·=CH_2), 5.34 (c, 1H, *J* = 6.27 Hz, CH=·=), 6.56 (d, 2H, *J* = 8.91 Hz, PMP), 6.82 (d, 2H, *J* = 8.91 Hz, PMP).
^{13}C-RMN (75 MHz, $(CD_3)_2CO$)	207.9 (=·=), 167.0 (C=O), 158.6 (C^{4rio}), 152.7 (C^{4rio}), 139.6, (C^{4rio}), 121.0 (C^{4rio}), 115.1 (2CH PMP), 114.5 (2CH PMP), 90.3 (CH=·=), 78.6 (=·=CH_2), 78.5 (OCH), 57.7 (NCH), 55.7 (OCH_3), 24.2 (CH_3), 20.5 (CH_3).
IR ($CHCl_3$)	3360 (NH), 1950 (=·=), 1743 (C=O) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada $(M+H)^+$ para $C_{17}H_{19}NO_3$: 286.1443 Experimental: 286.1438

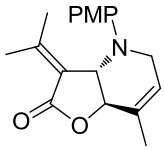
II.3.10. REACCIÓN CATALIZADA POR Au(III) DE ALENIL-γ-LACTONAS

Sobre una disolución de la alenil-γ-lactona (1 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió $AuCl_3$ (0.5 mmol). La mezcla resultante se calentó en tubo cerrado a una temperatura de 60ºC hasta desaparición del material de partida. Cuando la reacción terminó se filtró sobre celita y el disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos/AcOEt).

- ***Reacción de la alenil-γ-lactona 124a***

A partir de 45 mg (0.15 mmol) de la alenil-lactona **124a** se obtuvieron 20 mg (45%) del compuesto **125a** y 10 mg (20%) del compuesto **126a** por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 4:1).

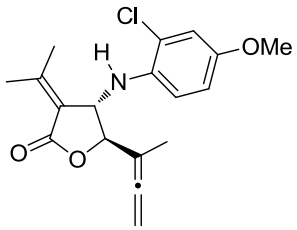
Tetrahidrofuro[3,2-*b*]piridin-2-ona 125a



Aceite marrón.

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	1.70 (s, 3H, *J* = 1.29 Hz, CH_3), 2.02 (s, 3H, CH_3), 2.37 (s, 3H, CH_3), 3.77 (s, 3H, OCH_3), 4.11 (m, 2H, NCH_2), 4.41 (s ancho, 1H, NCH), 4.74 (s ancho, 1H, OCH), 5.76 (m, 1H, =CH), 6.62 (d, 2H, *J* = 8.76 Hz, PMP), 6.82 (d, 2H, *J* = 9.06 Hz, PMP).
^{13}C-RMN (75 MHz, $(CD_3)_2CO$)	169.1 (C=O), 164.0 (C^{4rio}), 147.8 (C^{4rio}), 138.2 (C^{4rio}), 124.6 (=CH), 115.9 (C^{4rio}), 115.1 (4CH PMP), 97.6 (C^{4rio}), 77.2 (OCH), 57.8 (NCH), 55.7 (OCH_3), 39.3 (NCH_2), 24.4 (CH_3), 20.7 (CH_3), 11.6 (CH_3).
IR ($CHCl_3$)	1752 (C=O) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada $(M+H)^+$ para $C_{18}H_{21}NO_3$: 300.1600 Experimental: 300.1594

Alenil-γ-lactona 126a



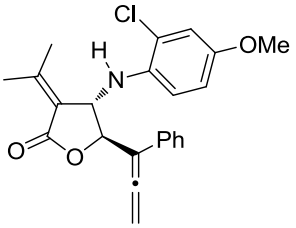
Aceite marrón.

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	1.78 (t, 3H, *J* = 3.21 Hz, CH_3), 2.00 (s, 3H, CH_3), 2.38 (s, 3H, CH_3), 3.76 (s, 3H, OCH_3), 4.64 (s ancho, 1H, NCH), 4.68 (s ancho, 1H, OCH), 4.89 (m, 2H, =·=CH_2), 6.56 (d, 1H, *J* = 8.91 Hz, Ar), 6.77 (dd, 1H, *J* = 8.91, 2.76 Hz, Ar), 6.93 (d, 1H, *J* = 2.79 Hz, Ar).
^{13}C-RMN (75 MHz, $(CD_3)_2CO$)	205.9 (=·=), 160.5 (C=O), 158.5 (C^{4rio}), 152.2 (C^{4rio}), 136.2 (C^{4rio}), 121.4 (C^{4rio}), 120.4 (C^{4rio}), 115.8 (CHAr), 113.7 (CHAr), 112.6 (CHAr), 98.0 (C^{4rio}), 82.0 (OCH), 77.5 (=·=CH_2), 56.7 (NCH), 55.9 (OCH_3), 24.2 (CH_3), 20.6 (CH_3), 15.1 (CH_3).

IR ($CHCl_3$)	3370 (NH), 1954 (=·=), 1740 (C=O) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada $(M+H)^+$ para $C_{18}H_{20}NO_3Cl$: 334.1210 Experimental: 334.1202

- ***Reacción de la alenil-γ-lactona 124b***

Alenil-γ-lactona 126b

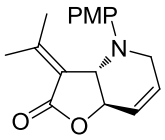


A partir de 30 mg (0.09 mmol) de la alenil-lactona **124b** se obtuvieron 18 mg (52%) del compuesto **126b** como un aceite marrón por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 4:1).

^{1}H-RMN (700 MHz, $CDCl_3$)	1.98 (s, 3H, CH_3), 2.38 (s, 3H, CH_3), 3.74 (s, 3H, OCH_3), 4.75 (s, 1H, NCH), 5.24 (s, 1H, OCH), 5.35 (m, 2H, =·=CH_2), 6.39 (d, 1H, *J* = 9.03 Hz, Ar), 6.65 (dd, 1H, *J* = 8.68, 2.80 Hz, Ar), 6.93 (d, 1H, *J* = 2.80 Hz, Ar), 7.34 (t, 2H, *J* = 7.70 Hz, Ph), 7.42 (d, 3H, *J* = 7.70 Hz, PMP).
^{13}C-RMN (175 MHz, $CDCl_3$)	207.7 (=·=), 168.8 (C=O), 158.6 (C^{4rio}), 152.3 (C^{4rio}), 136.0 (C^{4rio}), 133.1 (C^{4rio}), 128.7 (2CHAr), 127.7 (CHAr), 126.9 (2CHAr), 121.3 (C^{4rio}), 120.6 (C^{4rio}), 115.8 (CHAr), 113.8 (CHAr), 113.0 (CHAr), 105.7 (C^{4rio}), 81.6 (=·=CH_2), 79.0 (OCH), 57.4 (NCH), 55.9 (OCH_3), 24.2 (CH_3), 20.7 (CH_3).
IR ($CHCl_3$)	3372 (NH), 1952 (=·=), 1742 (C=O) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada $(M+H)^+$ para $C_{23}H_{22}NO_3Cl$: 396.1366 Experimental: 396.1356

- ***Reacción de la alenil-γ-lactona 124g***

Tetrahidrofuro[3,2-*b*]piridin-2-ona 125g



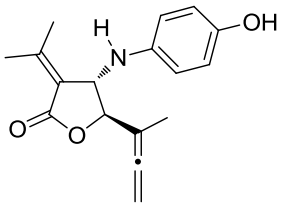
A partir de 45 mg (0.16 mmol) de la alenil-lactona **124g** se obtuvieron 22 mg (49%) del compuesto **125g** como un aceite marrón por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 4:1).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	2.03 (s, 3H, CH_3), 2.38 (s, 3H, CH_3), 3.60 (s ancho, 1H, NCH), 3.77 (s, 3H, OCH_3), 4.36 (s ancho, 1H, OCH), 4.40 (dd, 2H, *J* = 2.49, 1.47 Hz, NCH2), 4.98 (dd, 1H, *J* = 9.18, 1.17 Hz, CH=), 6.07 (dt, 1H, *J* = 9.06, 1.32 Hz, =CH), 6.55 (d, 2H, *J* = 8.91 Hz, PMP), 6.83 (d, 2H, *J* = 9.03 Hz, PMP).
^{13}C-RMN (75 MHz, $(CD_3)_2CO$)	168.8 (C=O), 159.5 (C^{4rio}), 153.2 (C^{4rio}), 139.2 (C^{4rio}), 134.0 (=CH), 120.8 (C^{4rio}), 115.5 (2CH PMP), 115.3 (2CH PMP), 104.7 (C^{4rio}), 85.6 (OCH), 58.4 (NCH), 55.8 (OCH_3), 53.1 (NCH_2), 24.4 (CH_3), 20.7 (CH_3).
IR ($CHCl_3$)	1750 (C=O) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada $(M+H)^+$ para $C_{17}H_{220}NO_3$: 286.1443 Experimental: 286.1448

II.3.11. REACCIÓN DE ALENIL-γ-LACTONAS CON *N*-YODOSUCCINIMIDA

A una disolución de la alenil-γ-lactona (1 mmol) en una mezcla de acetona:agua 3:1 (0.45 ml acetona y 0.15 ml agua) en atmósfera de argón, se añadió *N*-yodosuccinimida (1.3 mmol), poco a poco y con agitación constante. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que la reacción se completó. Posteriormente, se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos/AcOEt).

Alenil-γ-lactona 130



A partir de 57 mg (0.191 mmol) del alenol **124a** se obtuvieron 31 mg (55%) del compuesto **130** como un aceite por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 3:1).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	1.76 (t, 3H, *J* = 3.06 Hz, CH_3), 2.00 (s, 3H, CH_3), 2.34 (s, 3H, CH_3), 4.60 (s, 1H, NCH), 4.71 (s, 1H, OCH), 4.81 (m, 2H, =·=CH_2), 6.49 (d, 2H, *J* = 8.76 Hz, PMP), 6.75 (d, 2H, *J* = 8.76 Hz, PMP).
^{13}C-RMN (75 MHz, $(CD_3)_2CO$)	205.8 (=·=), 169.5 (C=O), 158.1 (C^{4rio}), 148.5 (C^{4rio}), 139.6 (C^{4rio}), 121.6 (C^{4rio}), 116.4 (2CHAr), 114.8 (2CHAr), 98.0 (C^{4rio}), 81.8 (OCH), 77.2 (=·=CH_2), 56.9 (NCH), 24.1 (CH_3), 20.5 (CH_3), 15.1 (CH_3).
IR ($CHCl_3$)	3371 (NH, OH), 1960 (=·=), 1731 (C=O) cm^{-1}.

Masa exacta – ES	Calculada $(M+H)^+$ para $C_{17}H_{19}NO_3$: 286.1443 Experimental: 286.1440

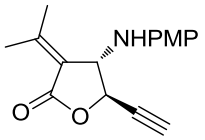
II.3.12. SÍNTESIS DE γ-LACTONAS Y PIRROLES PARTIENDO DE α-ALQUINOLES

Una disolución de la alquinil-β-lactama (1 mmol) en DCE (10 ml) se introdujo en un tubo cerrado, se añadió el $FeCl_3.6H_2O$ (0.1 mmol) y se calentó la reacción a 85ºC. Una vez que la reacción terminó se diluyó con NaCl (sat.) y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos/AcOEt).

- ***Reacción del alcohol propargílico 123a***

A partir de 42 mg (0.15 mmol) del alcohol propargílico **123a** se obtuvieron 4 mg (9%) del compuesto **131a** y 19 mg (44%) del compuesto **132a** por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos/AcOEt 2:1).

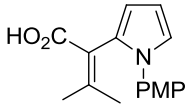
Alquinil-γ-lactona 131a



Aceite marrón.

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	1.60 (s ancho, 1H, NH), 2.05 (s, 3H, CH_3), 2.38 (s, 3H, CH_3), 2.69 (d, 1H, *J* = 2.19 Hz, ≡CH), 3.77 (s, 3H, OCH_3), 4.66 (s ancho, 1H, NCH), 4.94 (s, 1H, OCH), 6.60 (d, 2H, *J* = 8.04 Hz, PMP), 6.85 (d, 2H, *J* = 8.91 Hz, PMP).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	159.9 (C=O), 122.2 (C^{4ario}), 119.9 (C^{4ario}), 115.3 (2CH PMP), 114.0 (2CH PMP), 110.6 (C^{4ario}), 108.4 (C^{4ario}), 79.8 (≡C^{4ario}), 70.8 (≡CH), 59.8 (OCH), 55.7 (NCH), 55.4 (OCH_3), 24.4 (CH_3), 20.6 (CH_3).
IR ($CHCl_3$)	3392 (NH), 2125 (=·=),1748 (C=O) cm^{-1}.
EM – IE (m/z)	271 (M^+ + 1, 100).

Pirrol 132a



Sólido rojizo.

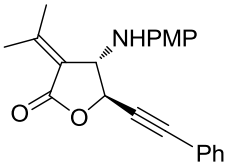
PF: 160 – 162 ºC

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	1.66 (s, 3H, CH_3), 2.11 (s, 3H, CH_3), 3.82 (s, 3H, OCH_3), 6.16 (dd, 1H, *J* = 3.42, 1.72 Hz, CH Pirrol), 6.30 (dd, 2H, *J* = 3.2, 2.92 Hz, CH Pirrol), 6.85 (m, 1H, CH Pirrol), 6.87 (d, 2H, *J* = 9.02 Hz, PMP), 7.18 (d, 2H, *J* = 8.78 Hz, PMP).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	171.3 (C=O), 158.2 (C^{4ario}), 156.4 (C^{4ario}), 129.0 (C^{4ario}), 126.3 (2CHAr), 122.2 (C^{4ario}), 120.5 (C^{4ario}), 114.0 (2CHAr), 110.6 (2CH Pirrol), 108.4 (CH Pirrol), 55.4 (OCH_3), 25.2 (CH_3), 22.6 (CH_3).
IR ($CHCl_3$)	3210 (OH), 1705 (C=O) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada $(M+H)^+$ para $C_{16}H_{17}NO_3$: 272.1287 Experimental: 272.1281

- ***Reacción del alcohol propargílico 123b***

A partir de 73 mg (0.21 mmol) del alcohol propargílico **123b** se obtuvieron 7 mg (9%) del compuesto **131b** y 51 mg (69%) del compuesto **132b** por cromatografía en columna con gel de sílice desactivada (hexanos/AcOEt 2:1 → AcOEt).

Alquinil-γ-lactona 131b

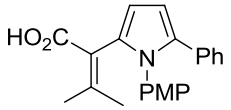


Aceite marrón.

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	2.07 (s, 3H, CH_3), 2.40 (s, 3H, CH_3), 3.78 (s, 3H, OCH_3), 4.73 (s *ancho*, 1H, NCH), 5.16 (d, 1H, *J* = 1.02 Hz, OCH), 6.64 (d, 2H, *J* = 9.06 Hz, PMP), 6.86 (d, 2H, *J* = 8.91 Hz, PMP), 7.36 (m, 3H, Ph), 7.5 (m, 2H, Ph).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	168.6 (C=O), 159.5 (C^{4ario}), 153.0 (C^{4ario}), 139.3 (C^{4ario}), 131.9 (2CH Ph), 129.1 (CH Ph), 128.4 (2CH Ph), 121.6 (C^{4ario}), 120.4 (C^{4ario}), 115.3 (2CH PMP), 114.5 (2CH PMP), 87.8 (≡C^{4ario}), 84.9 (≡C^{4ario}), 71.9 (OCH), 60.0 (NCH), 55.7 (OCH_3), 24.4 (CH_3), 20.6 (CH_3).
IR ($CHCl_3$)	3385 (NH), 1750 (C=O) cm^{-1}.

Masa exacta – ES	Calculada $(M+H)^+$ para $C_{22}H_{21}NO_3$: 348.1600 Experimental: 348.1594

Pirrol 132b



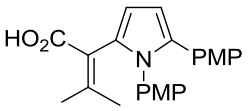
Sólido rojizo.

PF: 177 – 180 ºC.

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	1.76 (s, 3H, CH_3), 2.09 (s, 3H, CH_3), 3.77 (s, 3H, OCH_3), 6.19 (d, 1H, *J* = 3.66 Hz, Pirrol), 6.45 (d, 1H, *J* = 3.51 Hz, Pirrol), 6.77 (d, 2H, *J* = 8.91 Hz, PMP), 7.02 (d, 2H, *J* = 9.06 Hz, PMP), 7.13 (m, 5H, Ph).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	172.0 (C=O), 158.3 (C^{4ario}), 156.2 (C^{4ario}), 134.4 (C^{4ario}), 133.3 (C^{4ario}), 131.9 (C^{4ario}), 131.8 (C^{4ario}), 129.2 (2CH Ph), 128.0 (2CH Ph), 127.9 (2CH PMP), 125.8 (CH Ph), 121.2 (C^{4ario}), 113.7 (2CH PMP), 110.0 (CH Pirrol), 109.1 (2CH Pirrol), 55.3 (OCH_3), 25.5 (CH_3), 22.5 (CH_3).
IR ($CHCl_3$)	3214 (OH), 1704 (C=O) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada $(M+H)^+$ para $C_{22}H_{21}NO_3$: 348.1600 Experimental: 348.1596

- ***Reacción de los restantes alcoholes propargílicos 123***

Pirrol 132c



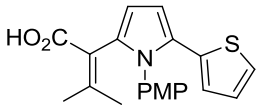
A partir de 70 mg (0.2 mmol) del alcohol propargílico **123c** se obtuvieron 37 mg (53%) del compuesto **132c** como un sólido rojizo por cromatografía en columna con gel de sílice desactivada (hexanos/AcOEt 2:1 → AcOEt).

PF: 179 – 181 ºC

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	1.74 (s, 3H, CH_3), 2.08 (s, 3H, CH_3), 3.75 (s, 3H, OCH_3), 3.77 (s, 3H, OCH_3), 6.17 (d, 1H, *J* = 3.51 Hz, Pirrol), 6.36 (d, 1H, *J* = 3.51 Hz, Pirrol), 6.71 (d, 2H, *J* = 8.76 Hz, PMP), 6.76 (d, 2H, *J* = 8.91 Hz, PMP), 7.00 (d, 2H, *J* = 8.76 Hz, PMP), 7.01 (d, 2H, *J* = 8.79 Hz, PMP).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	171.5 (C=O), 158.3 (C^{4ario}), 157.8 (C^{4ario}), 155.7 (C^{4ario}), 134.3 (C^{4ario}), 131.9 (C^{4ario}), 131.1 (C^{4ario}), 129.3 (2CH PMP), 129.2 (2CH PMP), 126.0 (C^{4ario}), 121.4 (C^{4ario}), 113.6 (2CH PMP), 113.4 (2CH PMP), 109.8 (CH Pirrol), 108.2 (CH Pirrol), 55.3 (OCH_3), 55.1 (OCH_3), 25.4 (CH_3), 22.5 (CH_3).
IR ($CHCl_3$)	3220 (OH), 1700 (C=O) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada $(M+H)^+$ para $C_{23}H_{23}NO_4$: 378.1705 Experimental: 378.1701

Pirrol 132d



A partir de 71 mg (0.14 mmol) del alcohol propargílico **123d** se obtuvieron 33 mg (47%) del compuesto **132d** como un sólido rojizo por cromatografía en columna con gel de sílice desactivada (hexanos/AcOEt 2:1 → AcOEt).

PF: 170 – 172 ºC

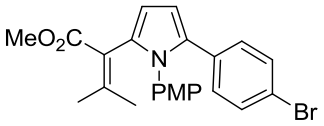
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	1.82 (s, 3H, CH_3), 2.10 (s, 3H, CH_3), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 6.15 (d, 1H, *J* = 3.66 Hz, Pirrol), 6.51 (d, 2H, *J* = 3.51 Hz, CH Pirrol + CH Tiofeno), 6.81 (dd, 1H, *J* = 5.1, 3.63 Hz, Tiofeno), 6.83 (d, 2H, *J* = 8.91 Hz, PMP), 7.02 (dd, 1H, *J* = 5.1, 1.02 Hz, Tiofeno), 7.11 (d, 2H, *J* = 8.91 Hz, PMP).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	171.2 (C=O), 159.2 (C^{4ario}), 157.0 (C^{4ario}), 135.6 (C^{4ario}), 132.0 (C^{4ario}), 131.2 (C^{4ario}), 129.9 (2CH PMP), 128.5 (C^{4ario}), 126.8 (CH Tiofeno), 123.6 (CH Tiofeno), 123.3 (CH Tiofeno), 113.8 (2CH PMP), 109.9 (CH Pirrol), 108.9 (CH Pirrol), 55.3 (OCH_3), 25.6 (CH_3), 22.6 (CH_3).
IR ($CHCl_3$)	3228 (OH), 1704 (C=O) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada $(M+H)^+$ para $C_{20}H_{19}NO_3S$: 354.1164 Experimental: 354.1167

II.3.13. REACCIÓN DE ESTERIFICACIÓN

Sobre una disolución del ácido obtenido en la reacción catalizada por hierro (1 mmol) en $CHCl_3$ (0.8 ml) en atmósfera de argón y a 0ºC, se añadió DBU (2 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante media hora. Posteriormente, se volvió a enfriar a 0ºC, se añadió yoduro de metilo (2.8 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora adicional. Se eliminó el disolvente a presión reducida, sobre el residuo obtenido se

añadió acetato de etilo y esta disolución se lavó con NaCl (sat.). La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt).

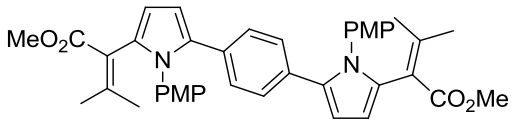
Pirrol 133e



A partir de 32 mg (0.075 mmol) del alcohol propargílico **123e** se obtuvieron 17 mg (52%) del compuesto **133e** como un aceite rojizo por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos/AcOEt 3:1).

^{1}H-RMN (700 MHz, $CDCl_3$)	1.85 (s, 3H, CH_3), 2.10 (s, 3H, CH_3), 3.45 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 6.17 (d, 1H, *J* = 3.57 Hz, Pirrol), 6.44 (d, 1H, *J* = 3.64 Hz, Pirrol), 6.80 (d, 2H, *J* = 9.03 Hz, Ar), 6.93 (d, 1H, *J* = 8.96 Hz, Ar), 6.94 (d, 2H, *J* = 8.47 Hz, PMP), 7.28 (d, 2H, *J* = 8.68 Hz, PMP).
^{13}C-RMN (175 MHz, $CDCl_3$)	167.4 (C=O), 158.5 (C^{4ario}), 153.3 (C^{4ario}), 132.9 (C^{4ario}), 132.6 (C^{4ario}), 132.2 (C^{4ario}), 131.5 (C^{4ario}), 131.1 (2CH Ar), 129.3 (2CH Ar), 129.1 (2CH PMP), 121.4 (C^{4ario}), 119.7 (C^{4ario}), 113.8 (2CH PMP), 110.5 (CH Pirrol), 109.4 (CH Pirrol), 55.3 (OCH_3), 51.3 (CO_2CH_3), 25.0 (CH_3), 22.5 (CH_3).
IR ($CHCl_3$)	1708 (C=O) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada $(M+H)^+$ para $C_{23}H_{22}NO_3Br$: 440.0861 Experimental: 440.0884

Bis-Pirrol 133f

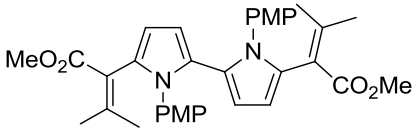


A partir de 62 mg (0.07 mmol) del alcohol propargílico **123f** se obtuvieron 35 mg (54%) del compuesto **133f** como un aceite rojizo por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos/AcOEt 6:1).

^{1}H-RMN (700 MHz, $CDCl_3$)	1.84 (s, 6H, CH_3), 2.08 (s, 6H, CH_3), 3.42 (s, 6H, CO_2CH_3), 3.79 (s, 6H, OCH_3), 6.14 (d, 2H, *J* = 3.57 Hz, Pirrol), 6.41 (d, 2H, *J* = 3.57 Hz, Pirrol), 6.75 (d, 4H, *J* = 8.75 Hz, PMP), 6.86 (s, 4H, Ar), 6.90 (d, 4H, *J* = 8.75 Hz, PMP).

^{13}C-RMN (175 MHz, $CDCl_3$)	167.5 (2C=O), 158.3 (2C^{4ario}), 153.0 (2C^{4ario}), 133.9 (2C^{4ario}), 132.0 (2C^{4ario}), 131.9 (2C^{4ario}), 130.5 (2C^{4ario}), 129.0 (4CH Ar), 127.3 (4CH PMP), 121.6 (2C^{4ario}), 113.6 (4CH PMP), 110.4 (2CH Pirrol), 108.8 (2CH Pirrol), 55.3 (2OCH_3), 21.3 (2CO_2CH_3), 25.0 (2CH_3), 22.5 (2CH_3).
IR ($CHCl_3$)	1712 (C=O) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada $(M+H)^+$ para $C_{40}H_{40}N_2O_6$: 645.1965 Experimental: 645.2997

Bis-Pirrol 133g



A partir de 66 mg (0.14 mmol) del alcohol propargílico **123g** se obtuvieron 41 mg (60%) del compuesto **133g** como un sólido granate por cromatografía en columna con gel de sílice desactivada (hexanos/AcOEt 3:1).

PF: 134 – 138 ºC

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	1.70 (s, 6H, CH_3), 2.04 (s, 6H, CH_3), 3.33 (s, 6H, CO_2CH_3), 3.74 (s, 6H, OCH_3), 6.04 (d, 2H, *J* = 3.51 Hz, Pirrol), 6.34 (d, 2H, *J* = 3.51 Hz, Pirrol), 6.42 (d, 4H, *J* = 9.06 Hz, PMP), 6.56 (d, 4H, *J* = 9.06 Hz, PMP).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	167.3 (C=O), 157.6 (C^{4ario}), 152.9 (C^{4ario}), 131.7 (C^{4ario}), 130.3 (C^{4ario}), 127.7 (2CH PMP), 125.9 (C^{4ario}), 121.6 (C^{4ario}), 112.9 (2CH PMP), 111.3 (CH Pirrol), 109.7 (CH Pirrol), 55.3 (OCH_3), 51.1 (CO_2CH_3), 24.8 (CH_3), 22.4 (CH_3).
IR ($CHCl_3$)	1714 (C=O) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada $(M+H)^+$ para $C_{34}H_{36}N_2O_6$: 569.2652 Experimental: 569.2640

CAPÍTULO III

REACCIONES DE HIDROPERÓXIDOS PROPARGÍLICOS CATALIZADAS POR ORO

III. REACCIONES DE HIDROPERÓXIDOS PROPARGÍLICOS CATALIZADAS POR ORO

III.1. ANTECEDENTES

III.1.1 SÍNTESIS Y REACTIVIDAD DE HIDROPERÓXIDOS ORGÁNICOS

III.1.1.1 IMPORTANCIA DE LOS HIDROPERÓXIDOS ORGÁNICOS

Los peróxidos son compuestos derivados del peróxido de hidrógeno, vulgarmente conocido como agua oxigenada, que presentan un enlace oxígeno–oxígeno en su estructura. En función del número de hidrógenos del H_2O_2 que se encuentre sustituido por fragmentos hidrocarbonados hablamos de hidroperóxidos (ROOH) o peróxidos (ROOR') orgánicos.

La característica principal de estos compuestos es la presencia del enlace O–O. Este enlace presenta una baja energía de enlace, lo que determina que pueda romperse fácilmente generando radicales, y por ello los peróxidos suelen clasificarse como compuestos inestables y potencialmente explosivos.[431]

Sin embargo, no todos los compuestos que contienen peróxidos en su estructura son dañinos y, de hecho, puede encontrarse una gran variedad de estos peróxidos e hidroperóxidos orgánicos en la Naturaleza, algunos de ellos incluso con prometedoras actividades biológicas.[432]

Aunque los hidroperóxidos son más inestables que los peróxidos, se han aislado de fuentes naturales diversos compuestos con este grupo funcional que presentan actividades biológicas significativas. Un ejemplo es el diterpeno de la familia dolabellana mostrado en la Figura III.1. Este diterpeno se aisló de la especie de coral *Clavularia inflata* y muestra actividad citotóxica.[433] Además, de la planta *Panax ginseng* se aislaron los hidroperóxidos orgánicos gingenósidos.[434] También interesantes son los hidroperóxidos orgánicos de origen

---

431 Para algunos estudios sobre la estabilidad de peróxidos e hidroperóxidos, véanse: (a) R. Ball, *Ind. Eng. Chem. Res*. **2013**, *52*, 922; (b) P.-Y. Yeh, C.-M. Shu and Y.-S. Duh, *Ind. Eng. Chem. Res.* **2003**, *42*, 1.

432 Para algunas revisiones, véanse: (a) M. Jung, H. Kim, K. Lee, M. Park, *Mini-Rev. Med. Chem*. **2003**, *3*, 159; (b) D. A. Casteel, *Nat. Prod. Rep*. **1999**, *16*, 55; (c) P. Dussault, *Synlett*, **1995**, *10*, 997.

433 C.-Y. Duh, M.-C. Chia, S.-K. Wang, H.-J. Chen, A. A. H. Ganal, C.-F. Dai, *J. Nat. Prod*. **2001**, *64*, 1028.

434 F. Qiu, Z.-Z. Ma, S.-X. Xu, X.-S. Yao,C.-T. Che, Y.-J. Chen, *J. Asian Nat. Prod. Res*. **2001**, *3*, 235.

natural llamados ácidos hidroperoxieicosatetraenoicos (HPETEs). Estos compuestos se forman en la peroxidación del ácido araquidónico promovida por lipoxigenasa y actúan de intermedios en diferentes afecciones incluyendo anafilaxis, arteriosclerosis o carcinogénesis. Por ejemplo, el 5-HPETE es un intermedio clave en la síntesis de leucotrienos, que están relacionados con los procesos asmáticos.[435]

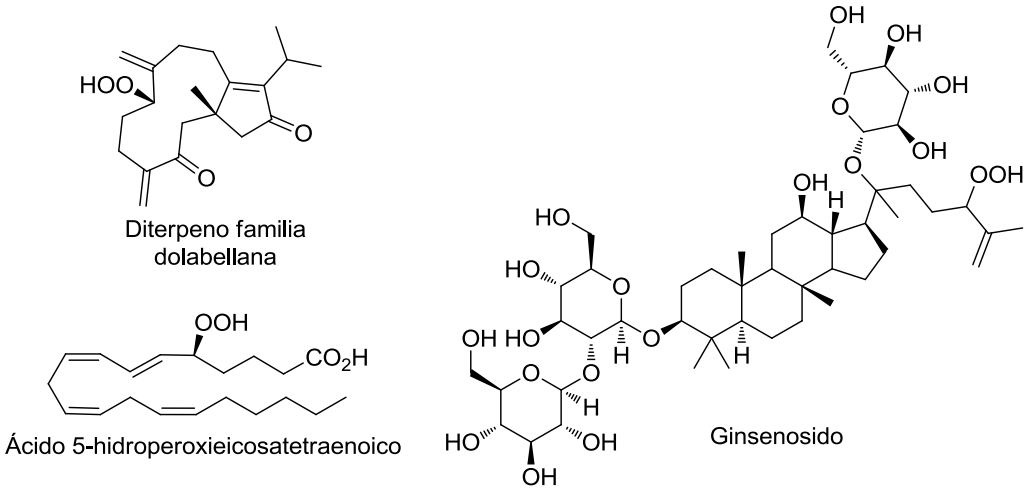


Figura III.1

Por otro lado, los hidroperóxidos son clásicamente conocidos en Síntesis Orgánica por su uso extendido en las reacciones de oxidación, especialmente en las de epoxidación.[436] Además, su capacidad para formar fácilmente radicales libres hace que sean utilizados asiduamente como iniciadores en las reacciones de polimerización.[437] El hidroperóxido orgánico más conocido y utilizado en Química Orgánica es el *t*-butil-hidroperóxido, ya que es relativamente estable, fácil de almacenar y barato.[438]

---

435 (a) J. Jampilek, M. Dolezal, V. Optelanova, J. Harti, *Curr. Med. Chem*. **2006**, *13*, 117; (b) N. Chiba, H. Imai, K. Narashima, M. Arai, G.-I. Oshima, M. Kunimoto, Y. Nakagama, *Biol. Pharm. Bull.* **1999**, *22*, 1047; (c) P. Dussault, I. Q. Lee, *J. Org. Chem*. **1995**, *60*, 218.

436 Para algunas revisiones, véanse: (a) Referencias 10b y 10d; (b) J. Mlochowski, W. Peczynska-Czoch, M. Pietka-Ottlik, H. Wójtowicz-Mlochowska, *The Open Catalysis Journal*, **2011**, *4*, 54; (c) G. B. Shul'pin, *Mini-Rev. Org. Chem*. **2009**, *6*, 95; (d) T. Punniyamurthy, L. Rout, *Coord. Chem. Rev*. **2008**, *252*, 134; (e) A. Lattanzi, A. Scettri, *J. Organomet. Chem*. **2006**, *691*, 2072; (f) A. Lattanzi, A. Scettri, *Curr. Org. Chem*. **2004**, *8*, 607; P. A. Ganeshpure, W. Adam, *Synthesis*, **1996**, *2*, 179.

437 Para algunas revisiones, véanse: (a) M. J. Scorah, R. Dhib, A. Penlidis, *Macromol. React. Eng*. 2007, *1*, 209; (b) V. L. Antonovskii, *Kinet. Catal.* **2003**, *44*, 54.

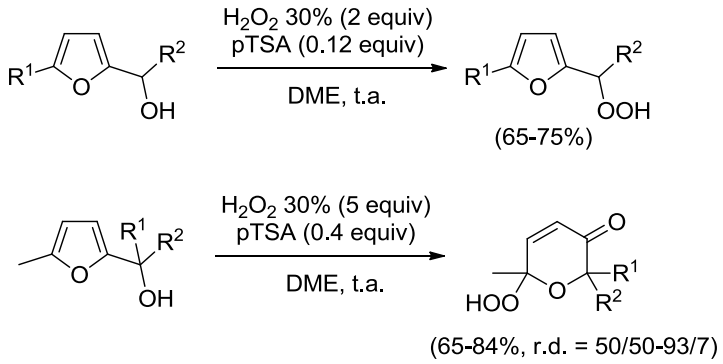
438 (a) Y. F. Li, *Synlett*, **2007**, *18*, 2922; (b) T. Kratz, W. Zeiβ, en *Peroxide Chemistry: Mechanistic and Preparative Aspects of Oxygen Transfer*, W. Adam, Ed, Wiley-VHC Verlag GmbH, **2000**, Cap.1, pp. 39-59; (c) H. Adam, K. Khanbabaee, K. Krohn, J. Küpke, H. Rieger, K. Steingröver,

III.1.1.2 SÍNTESIS DE HIDROPERÓXIDOS ORGÁNICOS

La síntesis de hidroperóxidos se puede llevar a cabo de múltiples maneras.[439] Una posible clasificación de este tipo de reacciones está basada en el agente utilizado para introducir la funcionalidad OOH en la estructura.

- Síntesis utilizando peróxido de hidrógeno (H_2O_2)

Uno de los métodos más comunes para la síntesis de hidroperóxidos es la sustitución nucleófila con agua oxigenada.[440] Scettri y col. prepararon furil-hidroperóxidos partiendo de furil-alcoholes por reacción con peróxido de hidrógeno en medio ácido (Esquema III.1). Además, observaron que el tratamiento de estos furil-alcoholes con cantidades mayores de H_2O_2 (5 equivalentes en lugar de 2) y ácido daba lugar a un mayor grado de oxidación, permitiendo la obtención de 6-hidroperóxi-2*H*-piran-3(6*H*)-onas.[441]



Esquema III.1

Otra forma de preparar hidroperóxidos a partir de los correspondientes alcoholes consiste en derivatizarlos primero a los bromuros para después sustituir *in situ* el bromo por OOH. Giménez-Arnau y col. utilizaron está técnica para la preparación del 2-hidroperoxi-limoneno. Sin embargo, obtuvieron un mejor rendimiento del producto llevando a cabo la

---

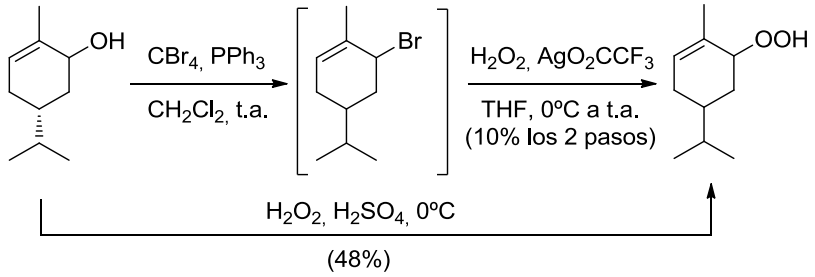
I. Vinke, en *Peroxide Chemistry: Mechanistic and Preparative Aspects of Oxygen Transfer*, W. Adam, Ed; Wiley-VHC Verlag GmbH, **2000**, Cap.9, pp. 469-493.

439 Para algunos ejemplos recientes, véanse: (a) E. Watanabe, A. Kaiho, H. Kusama, N. Iwasawa, *J. Am. Chem. Soc*. **2013**, *135,* 11744; (b) M. N. Möller, D. M. Hatch, H.-Y. H. Kim, N. A. Porter, *J. Am. Chem. Soc*. **2012**, *134*, 16773; (c) A. G. Griesbeck, A. Bartoschek, T. T. El-Idreesy, O. Höinck, C. Miara, *J. Mol. Catal. A: Chem*. **2006**, *251*, 41.

440 Para algunos ejemplos, véanse: (a) A. Massa, A. Lattanzi, F. R. Siniscalchi, A. Scettri, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2001**, *12*, 2775; (b) A. A. Frimer, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3194.

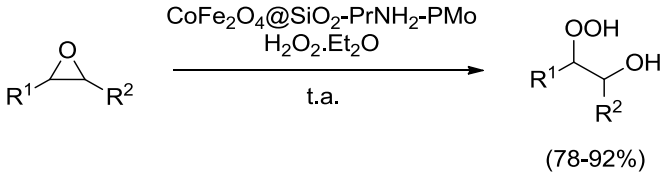
441 A. Massa, L. Palombi, A. Scettri, *Tetrahedron Lett*. **2001**, *42*, 4577.

reacción con peróxido de hidrógeno en medio ácido, ya que este método no transcurre a través del bromuro, inestable en este caso, sino a través de un carbocatión alílico más estable (Esquema III.2).[442]



Esquema III.2

Recientemente, Zhang y col. han conseguido preparar fosfomolibdato soportado en nanopartículas magnéticas de $CoFe_2O_4$ ([$CoFe_2O_4$@SiO_2-PrNH_2-PMo]) y han demostrado su utilidad como catalizador en la reacción de apertura de anillo de un epóxido con H_2O_2 (Esquema III.3). El proceso transcurre en condiciones suaves a temperatura ambiente para dar β-hidroxi-hidroperóxidos y el catalizador puede separarse magnéticamente, por lo que es posible su reutilización.[443]



Esquema III.3

- Síntesis utilizando oxígeno molecular (O_2)

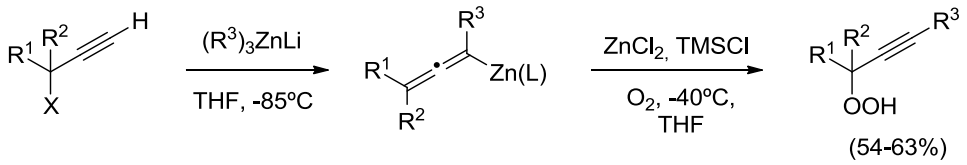
Otra metodología utilizada para la preparación de hidroperóxidos es la reacción con oxígeno molecular. El grupo de Harada desarrolló un método de síntesis de hidroperóxidos propargílicos a partir de compuestos organozíncicos. La reacción se produce en dos etapas: una primera etapa en la que se forma un intermedio de alenil-zinc a partir de derivados propargílicos y una segunda etapa de preparación del hidroperóxido propargílico por oxidación con oxígeno molecular (Esquema III.4).[444]

---

442 D. Kao, A. Chaintreau, J.-P. Lepoittevin, E. Giménez-Arnau, *J. Org. Chem*. **2011**, *76*, 6188.

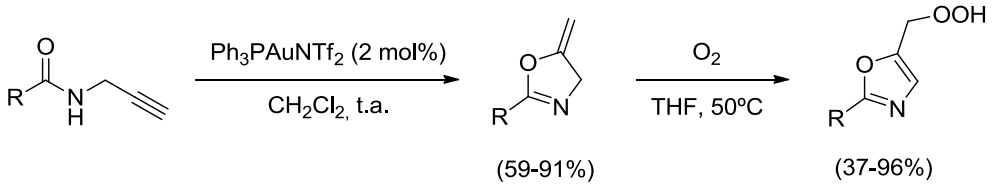
443 P.-H. Li, B.-L. Li, Z.-M. An, L.-P. Mo, Z.-S. Cui, Z.-H. Zhang, *Adv. Synth. Catal*. **2013**, *355*, 2952.

444 T. Harada, E. Kutsuwa, *J. Org. Chem*. **2003**, *68*, 6716.



Esquema III.4

Recientemente, Hashmi y col. han desarrollado un método para la síntesis de oxazolinas con un grupo hidroperóxido en su estructura mediante un proceso radicalario de isomerización/autooxidación catalizado por oro (Esquema III.5). Posteriormente, estos autores demostraron que la presencia del oro no era necesaria para la formación del hidroperóxido. Sin embargo, es interesante destacar que, siempre que la reacción se lleve a cabo en un medio aerobio, la formación del hidroperóxido se produce de igual manera en presencia del catalizador de oro, lo que demuestra que la agrupación OOH es estable en presencia de este metal.[445]



Esquema III.5

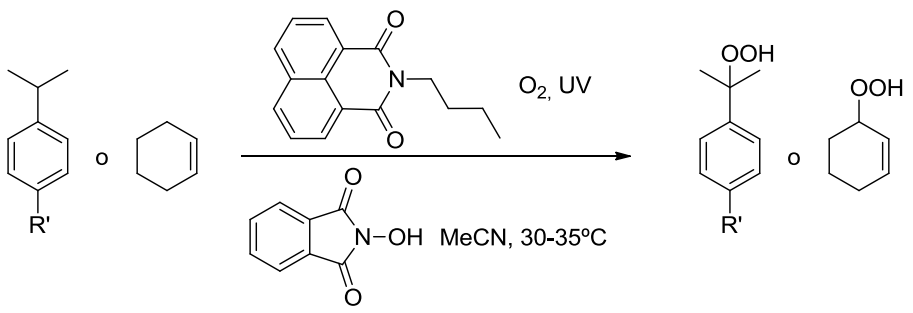
- Síntesis utilizando anión superóxido ($O_2^{\cdot-}$)

Melone y col. han descrito recientemente un nuevo método para la síntesis de hidroperóxidos basado en la oxidación selectiva de compuestos alílicos o alquilaromáticos mediante la formación *in situ* del anión superóxido. Esta reacción se produce a través de la fotoactivación aeróbica de *N*-hidroxiftalimida al radical ftalimido-*N*-oxilo, que está promovida por monoimidas de naftaleno. Tanto la luz solar como la radiación UV fueron necesarias para poder llevar a cabo el proceso a bajas temperaturas (Esquema III.6).[446]

---

445 A. S. K. Hashmi, M. C. Blanco Jaimes, A. M. Schuster, F. Rominger, *J. Org. Chem*. **2012**, *77*, 6494.

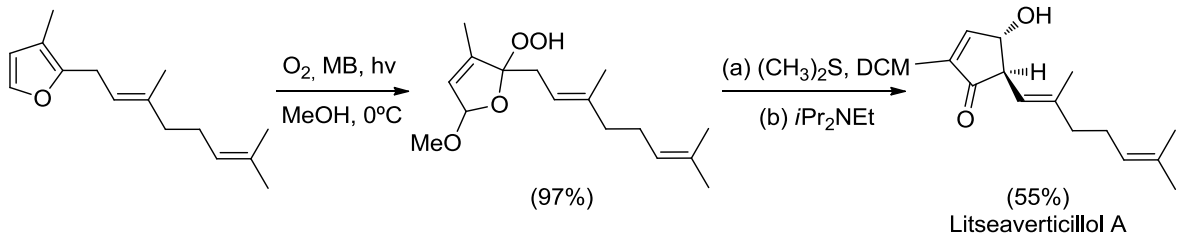
446 L. Melone, P. Franchi, M. Lucarini, C. Punta, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 3210.



Esquema III.6

- Síntesis utilizando oxígeno singlete ($^1O_2$)

El oxígeno singlete también es muy utilizado como oxidante en este tipo de reacciones.[447] El grupo de Stratakis utilizó la reacción de formación de hidroperóxidos con oxígeno singlete como paso intermedio en la síntesis de la familia de sesquiterpenos litseaverticilloles. Partiendo de un sustrato furánico realizaron la reacción con oxígeno, en presencia de azul de metileno como fotosensibilizador y bajo irradiación con luz visible para formar el $^1O_2$. De esta manera, se formó un hidroperóxido, que se sometió posteriormente a reducción y tratamiento con base para obtener el litseaverticillol A (Esquema III.7).[448]



Esquema III.7

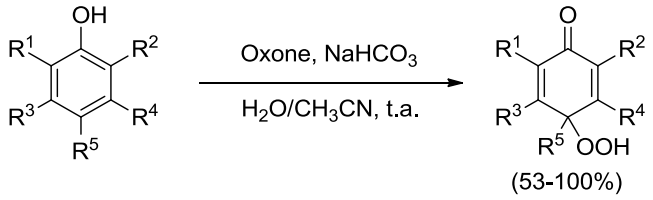
- Síntesis utilizando otros agentes oxidantes

Por otro lado, los hidroperóxidos pueden prepararse mediante el uso de otros agentes oxidantes, como el peroximonosulfato de potasio ($KHSO_5$). Un ejemplo es la formación de *p*-hidroperoxiquinoles llevada a cabo por Carreño y col. partiendo de los correspondientes fenoles por tratamiento con Oxone y $NaHCO_3$ en un medio acetonitrilo/agua (Esquema

447 Para algunas revisiones, véanse: (a) I. Margaros, T. Montagnon, M. Tofi, E. Pavlakos, G. Vassilikogiannakis, *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 5308; (b) E. L. Clennan, A. Pace, *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 6665; (c) J. Wahlen, S. De Hertogh, D. E. De Vos, V. Nardello, S. Bogaert, J.-M. Aubry, P. L. Alsters, P. A. Jacobs, *J. Catal*. **2005**, *233*, 422.

448 G. Vassilikogiannakis, I. Margaros, T. Montagnon, M. Stratakis, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 5899.

III.8).[449] En realidad, el agente responsable de la oxidación es el oxígeno singlete generado a partir del Oxone en medio básico.

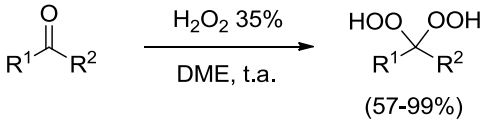


Esquema III.8

- Síntesis de gem-dihidroperóxidos

Un tipo especial de hidroperóxidos son los *gem*-dihidroperóxidos, que presentan dos grupos OOH unidos al mismo carbono.[450] Este tipo de compuestos son de gran utilidad como intermedios sintéticos y por ello se han desarrollado diferentes métodos para su preparación.[451]

El grupo de Itoh describió la síntesis de *gem*-dihidroperóxidos partiendo de compuestos carbonílicos por reacción con agua oxigenada y sin necesidad de utilizar ningún catalizador (Esquema III.9).[452]



Esquema III.9

---

449 M. C. Carreño, M. González-López, A. Urbano, *Angew. Chem. Int. Ed*. **2006**, *45*, 2737.

450 Para una revisión, véase referencia 10c.

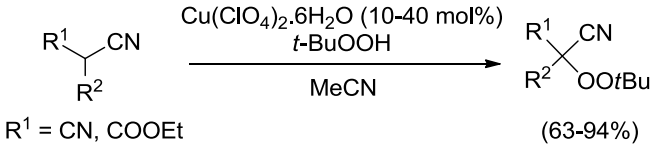
451 Para algunos ejemplos, véanse: (a) D. Azarifar, Z. Najminejad, K. Khosravi, *Synth. Commun*. **2013**, *43*, 826; (b) L. Cui, N. Tada, H. Okubo, T. Miura, A. Itoh, *Green Chem*. **2011**, *13*, 2347; (c) N. Tada, L. Cui, H. Okubo, T. Miura, A. Itoh, *Adv. Synth. Catal*. **2010**, *352*, 2383; (d) Y. Li, H.-D. Hao, Q. Zhang, Y. Wu, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1615; (e) K. Zmitek, M. Zupan, S. Stavber, J. Iskra, *Org. Lett*. **2006**, *8*, 2491.

452 N. Tada, L. Cui, H. Okubo, T. Miura, A. Itoh, *Chem. Commun*. **2010**, *46*, 1772.

III.1.1.3 REACTIVIDAD DE HIDROPERÓXIDOS ORGÁNICOS

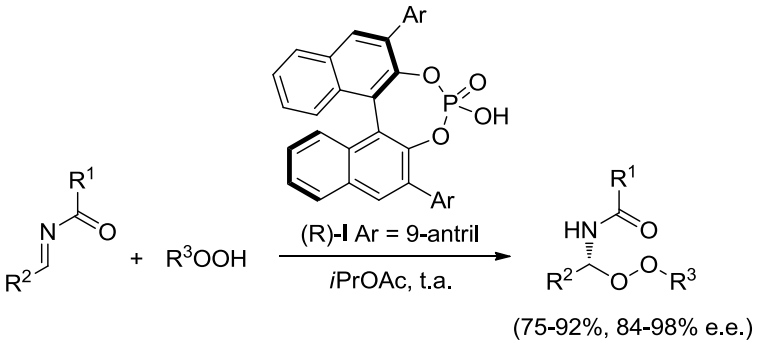
Además de su utilidad en oxidaciones y polimerizaciones, los hidroperóxidos orgánicos son intermedios sintéticos de gran valor.[453]

El uso de hidroperóxidos en la síntesis de peróxidos es la reacción más sencilla y utilizada de los mismos.[454] Como ejemplo se puede mencionar la reacción desarrollada por Terent'ev, Nikishin y col. en la que la adición de *t*-butilhidroperóxido a derivados de malononitrilo o de ésteres cianoacéticos α-monosustituidos catalizada por una sal de Cu(II) permitió la síntesis de peróxidos *t*-butílicos con buen rendimiento (Esquema III.10).[455]



Esquema III.10

En este contexto, Antilla y col. han desarrollado la síntesis asimétrica de α-amino-peróxidos mediante la adición de hidroperóxidos a iminas catalizada por ácidos fosfóricos quirales. Los peróxidos así sintetizados se obtuvieron con buenos rendimientos y excesos enantioméricos (Esquema III.11).[456]



Esquema III.11

---

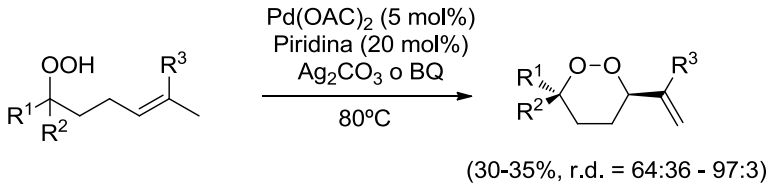
453 Para algunas revisiones, véanse: (a) Referencia 10d; (b) A. G. Davies, *J. Chem. Res.* **2009**, 533. Para algunos ejemplos recientes, véanse; (c) E. M. P. Silva, R. J. Pye, G. D. Brown, L. M. Harwood, *Eur. J. Org. Chem*. **2012**, 1209; (d) J. Hang, P. Ghorai, S. A. Finkenstaedt-Quinn, I. Findik, E. Sliz, K. T. Kuwata, P. H. Dussault, *J. Org. Chem*. **2012**, *77,* 1233; (e) F. M. Guerra, E. Zubía, M. J. Ortega, F. J. Moreno-Dorado, G. M. Massanet, *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 157.

454 Para algunos ejemplos, véanse: (a) S. Pramanik, P. Ghorai, *Org. Lett*. **2013**, *15,* 3832; (b) R. A. Kumar, G. Saidulu, B. Sridhar, S. T. Liu, K. R. Reddy, *J. Org. Chem*. **2013**, *78*, 10240.

455 A. O. Terent'ev, D. A. Borisov, V. V. Semenov, V. V. Chernyshev, V. M. Dembitsky, G. I. Nikishin, *Synthesis*, **2011**, *13*, 2091.

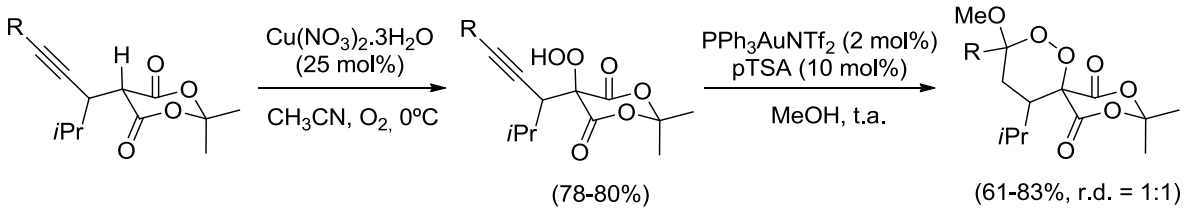
456 W. Zheng, L. Wojtas, J. C. Antilla, *Angew. Chem. Int. Ed*. **2010**, *49*, 6589.

Los peróxidos cíclicos son compuestos con gran potencial farmacológico, ya que diversos productos naturales que contienen estas estructuras han demostrado ser agentes efectivos contra enfermedades como malaria o cáncer.[457] Como ejemplo de preparación de este tipo de estructuras cíclicas, el grupo de Woerpel llevó a cabo la ciclación de hidroperóxidos insaturados catalizada por paladio. Esta ciclación dio lugar a la formación de 1,2-dioxanos con rendimientos y diastereoselectividades moderados (Esquema III.12).[458]



Esquema III.12

El grupo de Johnson ha llevado a cabo la ciclación de alquinil-hidroperóxidos derivados del ácido de Meldrum. En primer lugar, se obtuvieron los alquinil-hidroperóxidos por reacción con oxígeno en presencia de un catalizador de cobre y, a continuación, se llevó a cabo la ciclación de los mismos catalizada por sales de Au(I). Esta eterificación intramolecular dio lugar a espiro-1,2-dioxanos, producto de una ciclación 6-*endo* por ataque del oxígeno externo del hidroperóxido al carbono externo del alquino (Esquema III.13).[459]



Esquema III.13

Dussault y col. han llevado a cabo la preparación de bis-1,2-dioxolanos, bis-1,2-dioxanos y bis-1,2-dioxepanos espirocíclicos mediante dos procedimientos diferentes: por un lado una acetalización intramolecular de hidroperoxicetonas, y por otro, una alquilación intramolecular de *gem*-dihidroperóxidos (Esquema III.14).[460]

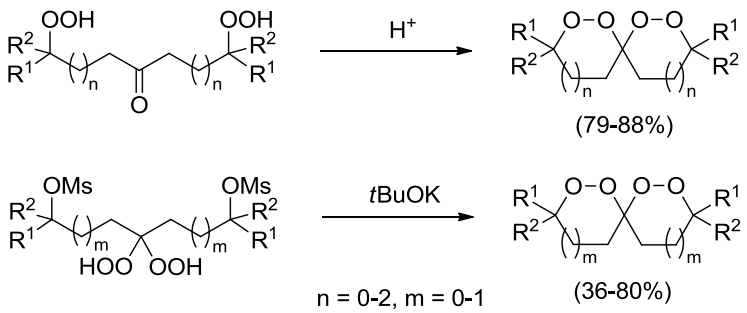
---

457 (a) T. Efferth, *Drug. Res. Updates*, **2005**, *8*, 85; (b) H.-H. Chen, H. J. Zhou, W.-Q. Wang, G.-D. Wu, *Cancer Chemother. Pharmacol*. **2004**, *53*, 423; (c) Y. Wu, *Acc. Chem. Res*. **2002**, *35*, 255.

458 J. R. Harris, S. R. Waetzig, K. A. Woerpel, *Org. Lett*. **2009**, *11*, 3290.

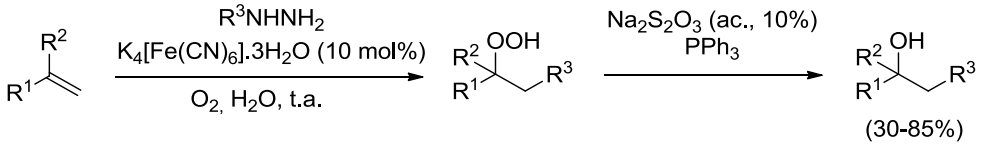
459 S. W. Krabbe, D. T. Do, J. S. Johnson, *Org. Lett*. **2012**, *14*, 5932.

460 P. Ghorai, P. H. Dussault, C. Hu, *Org. Lett*. **2008**, *10*, 2401.



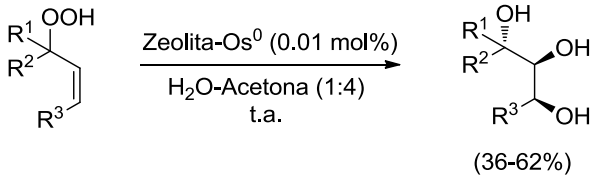
Esquema III.14

Por otro lado, los hidroperóxidos han sido muy utilizados para la introducción de alcoholes en la estructura, ya que la reducción de los mismos puede hacerse de manera sencilla.[461] Así, el grupo de Taniguchi ha estudiado un método de oxiarilación de alquenos por adición radicalaria oxidante. La reacción se llevó a cabo entre un alqueno y una hidracina utilizando una sal de hierro como catalizador y en presencia de oxígeno. Los hidroperóxidos así obtenidos se pueden reducir fácilmente a alcoholes por tratamiento con $Na_2S_2O_3$ y PPh_3 (Esquema III.15).[462]



Esquema III.15

También se puede destacar la reacción de formación de 1,2,3-trioles a partir de hidroperóxidos alílicos con un catalizador reutilizable de Os(0) confinado en zeolita llevada a cabo por Gültekin, Metin y col. El hidroperóxido en este caso actúa como sustrato y a la vez como cooxidante en la dihidroxilación del doble enlace (Esquema III.16).[463]



Esquema III.16

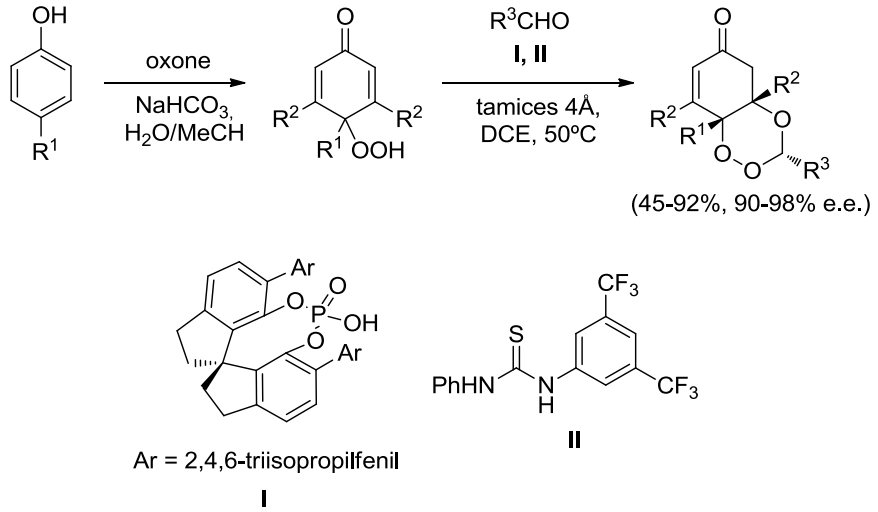
---

461 Para algunos ejemplos, véanse: (a) Y. Yang, F. Moinodeen, W. Chin, T. Ma, Z. Jiang, C.H. Tan, *Org. Lett*. **2012**, *14*, 4762; (b) H. Seto, S. Fujioka, S. Takatsuto, H. Koshino, T. Shimizu, S. Yoshida, *Steroids*, **2000**, *65*, 443.

462 T. Taniguchi, H. Zaimoku, H. Ishibashi, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 4307.

463 H. Göksua, D. Dalmizrak, S. Akbayrak, M. S. Gültekin, S. Özkar, Ö. Metin, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2013**, *378*, 142.

Los *p*-peroxiquinoles son importantes desde el punto de vista biológico ya que se forman en las membranas celulares lipídicas bajo estrés oxidativo,[464] pero además, se ha demostrado su utilidad sintética.[465] Un caso a destacar es la reacción realizada en el grupo de Rovis, en la que mediante una acetilación/oxa-Michael catalizada por un ácido de Brönsted se consigue la desimetrización de los *p*-hidroperoxiquinoles con altos rendimientos y selectividades (Esquema III.17). Estudios mecanísticos sugieren que la reacción procede a través de una resolución dinámica cinética del peroxi-hemiacetal intermedio, dando lugar a los productos finales como únicos diastereoisómeros y con excesos enantioméricos superiores al 90%. Los hidroperóxidos intermedios se prepararon a partir de los correspondientes fenoles *p*-sustituidos con el procedimiento ya mencionado de reacción con Oxone.[466]



Esquema III.17

Carreño y col. utilizaron los *p*-hidroperoxiquinoles como intermedios en la síntesis del hidrobenzofurano natural cleroindicina D. Para ello, llevaron a cabo una reacción diastereoselectiva, consistente primero en una adición conjugada del OH primario para dar el anillo de tetrahidrofurano, seguida de tratamiento con base para formar el correspondiente

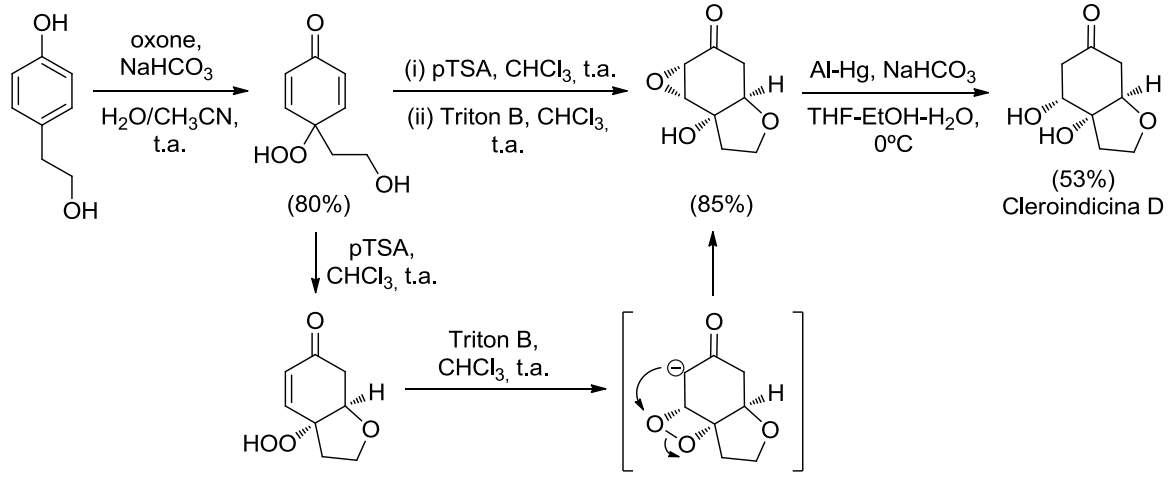
---

464 R. Schepin, M. N. Möller, H.-Y. H. Kim, D. M. Hatch, S. Bartesaghi, B. Kalyanaraman, R. Radi, N. A. Porter, *J. Am. Chem. Soc*. **2010**, *132*, 17490.

465 Para algunos ejemplos, véanse: (a) M. O. Ratnikov, L. E. Farkas, M. P. Doyle, *J. Org. Chem*. **2012**, *77*, 10294; (b) S. Barradas, G. Hernández-Torres, A. Urbano, M. C. Carreño, *Org. Lett*. **2012**, *14*, 5952; (c) S.-I. Murahashi, A. Fujii, Y. Inubushi, N. Komiya, *Tetrahedron Lett*. **2010**, *51*, 2339.

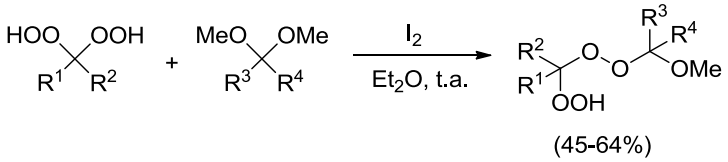
466 D. M. Rubush, M. A. Morges, B. J. Rose, D. H. Thamm, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 13554.

epóxido a partir del hidroperóxido. Por último, la apertura de este epóxido con Al-Hg en presencia de $NaHCO_3$ dio lugar a la formación de la cleroindicina D (Esquema III.18).[467]



Esquema III.18

Finalmente, como ejemplo del interés de los *gem*-dihidroperóxidos,[468] el grupo de Teret'ev investigó las reacciones de *gem*-dihidroperóxidos con acetales catalizadas por yodo. Estos autores observaron que la reacción tenía lugar únicamente por sustitución de uno de los grupos alcoxilo para dar 1-hidroperoxi-1'-alcoxiperóxidos (Esquema III.19).[469]



Esquema III.19

467 S. Barradas, M. C. Carreño, M. González-López, A. Latorre, A. Urbano, *Org. Lett*. **2007**, *9*, 5019.

468 Véanse, por ejemplo: (a) S. Kyasa, B. W. Puffer, P. H. Dussault, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 3452; (b) A. O. Teret'ev, M. M. Platonov, E. J. Sonneveld, R. Peschar, V. V. Chernyshev, Z. A. Starikova, G. I. Nikishin, *J. Org. Chem*. **2007**, *72*, 7237.

469 A. O. Teret'ev, M. M. Platonov, B. Krylov, V. V. Chernyshev, G. I. Nikishin, *Org. Biomol. Chem*. **2008**, *6*, 4435.

III.1.2 REACTIVIDAD DE ALCOHOLES Y ACETATOS PROPARGÍLICOS CON CATALIZADORES DE ORO

La reactividad de alcoholes propargílicos y sus derivados es un área de estudio que ha recibido una atención creciente debido a varios factores. Por un lado, estos materiales de partida son fácilmente accesibles desde sustratos sencillos como aldehídos, cetonas o alquinos y, además, los derivados de alcoholes propargílicos ofrecen diversas posibilidades de reactividad, lo que los convierte en sustratos versátiles y atractivos.[470]

En particular, las reacciones catalizadas por sales de oro de estos sustratos son interesantes ya que permiten llevar a cabo transformaciones eficientes y en condiciones de reacción suaves.[471] Existen gran variedad de reacciones de alcoholes o acetatos propargílicos catalizadas por este metal; a continuación se revisarán algunas de ellas.

- Reacción de Meyer–Schuster

Como ya se mencionó en el capítulo anterior la reacción de Meyer–Schuster es una de las reacciones más comunes de alcoholes propargílicos y derivados. Entre la gran abundancia de reactivos que pueden promover esta transformación, las sales de oro se encuentran dentro de los más estudiados.[472]

- Sustituciones nucleófilas

La sustitución nucleófila del grupo hidroxilo en la posición propargílica es una de las reacciones en las que se ha puesto más esfuerzo. En especial en la sustitución directa de alcoholes propargílicos, ya que la sustitución de alcoholes normalmente implica una transformación inicial para convertir este alcohol en un mejor grupo saliente. Además, en

---

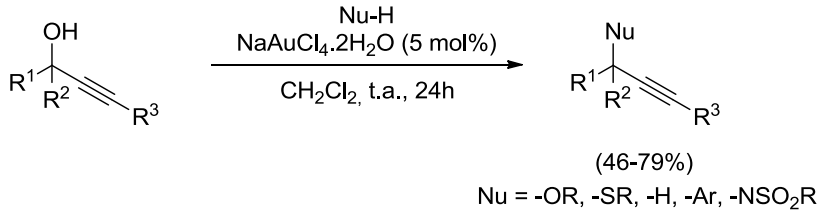
470 Para algunas revisiones, véanse: (a) D. Tejedor, G. Méndez-Abt, L. Cotos, F. García Tellado, *Chem. Soc. Rev*. **2013**, *42*, 458; (b) Q. Wan, L. Pu, *Synlett*, **2013**, *24*, 1340; (c) X.-Z. Shu, D. Shu, C. M. Schienebeck, W. Tang, *Chem. Soc. Rev*. **2012,** *41*, 7698; (d) E. B. Bauer, *Synthesis*, **2012**, *44*, 1131; (e) L. N. Guo, X.-H. Duan, Y.-M. Liang, *Acc. Chem. Res*. **2011**, *44*, 111; (f) J. Marco-Contelles, E. Soriano, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 1350.

471 Para algunas revisiones, véanse: (a) P. Mauleon, F. D. Toste, in *Modern Gold Catalyzed Synthesis*, A. S. K. Hashmi, F. D. Toste, Eds.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co, **2012**, cap. 4, pp 75-134; (b) N. Marion, S. P. Nolan, *Angew. Chem. Int. Ed*. **2007**, *46*, 2750.

472 Véase referencia 396.

los alcoholes propargílicos está la dificultad añadida de encontrar condiciones de reacción que permitan sustituir el alcohol sin afectar al alquino.[473]

El grupo de Campagne ha explorado el alcance de esta reacción utilizando como catalizador $NaAuCl_4$. Estos autores describieron que la reacción es posible con distintos nucleófilos incluyendo alcoholes, tioles, hidruros, derivados aromáticos y heteroaromáticos ricos en electrones, así como nucleófilos nitrogenados desactivados (Esquema III.20).[474]



Esquema III.20

- Reordenamientos [2,3]- y [3,3]-

En el caso particular de los ésteres propargílicos es posible que ocurra el reordenamiento de los mismos a través de dos rutas competitivas (migración 1,2 frente a 1,3 del éster), dando lugar a productos de reacción diferenciados (Esquema III.21).[475] El mecanismo de este proceso implicaría la coordinación inicial del oro al triple enlace seguida de una ciclación inducida por el ataque nucleófilo del oxígeno del carbonilo del fragmento éster a uno de los carbonos del alquino. Dependiendo de la estructura de los sustratos y de las condiciones de reacción, esto puede dar lugar a una migración de aciloxi 1,2 o 1,3, o en otras palabras, a un reordenamiento del éster [2,3] o [3,3]. En el caso del reordenamiento [2,3] el proceso continuaría a través de un intermedio carbenoide de oro, mientras que el reordenamiento [3,3] implicaría la formación de una especie alénica. Además, se ha propuesto que la formación del aleno puede ser el resultado de una segunda migración 1,2

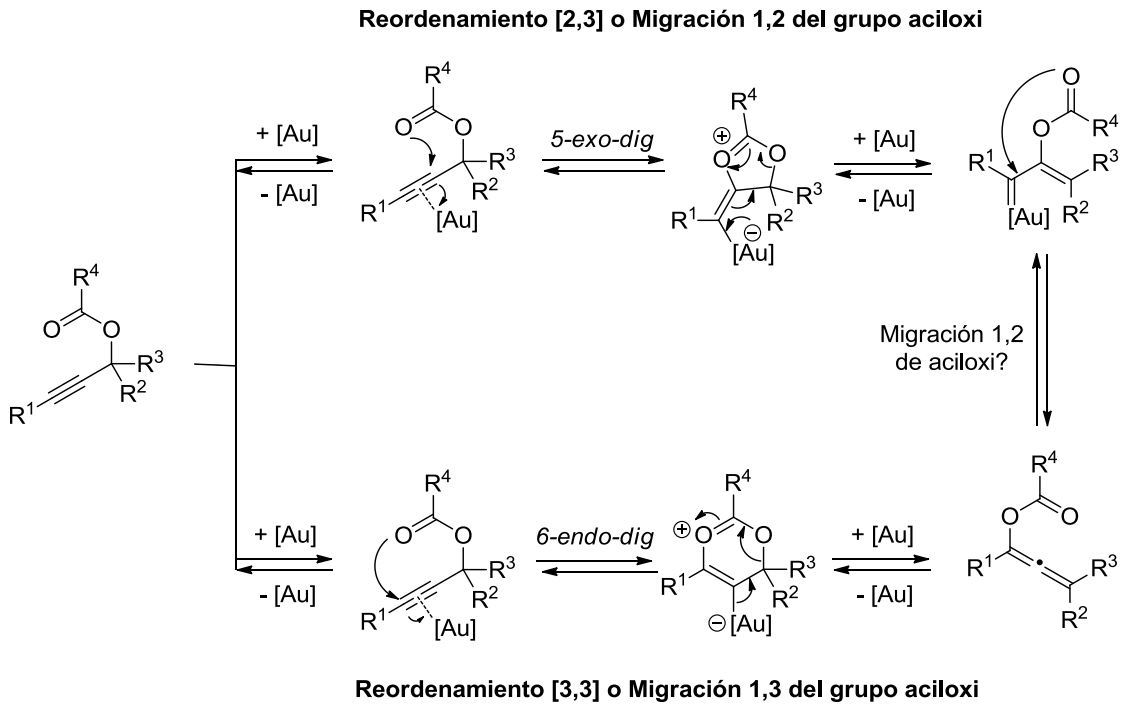
---

473 Para algunas revisiones, véanse: (a) Y. Nishibayashi, *Synthesis*, **2012**, *44*, 489; (b) O. Debleds, E. Gayon, E. Vrancken, J.-M. Campagne, *Belstein J. Org. Chem*. **2011**, *7*, 866; (c) R. J. Detz, H. Hiemstra, J. H. van Maarseveen, *Eur. J. Org. Chem*. **2009**, 6263.

474 (a) M. Georgy, V. Boucard, O. Debleds, C. D. Zotto, J.-M. Campagne, *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 1758; (b) O. Debleds, C. D. Zotto, E. Vrancken, J.-M. Campagne, P. Retailleau, *Adv. Synth. Catal*. **2009**, *351*, 1991; (c) M. Georgy, V. Boucard, J.-M. Campagne, *J. Am. Chem. Soc*. **2005**, *127*, 14180.

475 Para algunas revisiones, véanse: (a) R. K. Shiroodi, V. Gevorgyan, *Chem. Soc. Rev*. **2013**, *42*, 4991; (b) S. Anjum, E. Soriano, J. L. Marco-Contelles *Stud. Nat. Prod. Chem*. **2013**, *40*, 51; (c) S. Wang, G. Zhang, L. Zhang, *Synlett*, **2010**, *5*, 692.

de aciloxi desde el carbenoide de oro. En general, los estudios apuntan a que la electrofilia de los carbonos del triple enlace es un factor clave en el predominio de uno u otro camino. Así, ésteres propargílicos internos darían preferentemente los productos correspondientes a un reordenamiento [3,3] mientras que alquinos terminales o alquinos internos con sustituyentes atractores de electrones seguirían preferentemente la ruta de reordenamiento [2,3].[476]



Esquema III.21

En la literatura pueden encontrarse ejemplos de ambas rutas de reacción.[477] El grupo de Fürstner ha utilizado una metodología basada en el reordenamiento [2,3] para la síntesis del aceite esencial sesquisabineno (Esquema III.22).[478] El intermedio clave de la síntesis, una ciclopentanona, se preparó desde un *p*-nitrobenzoato propargílico por un

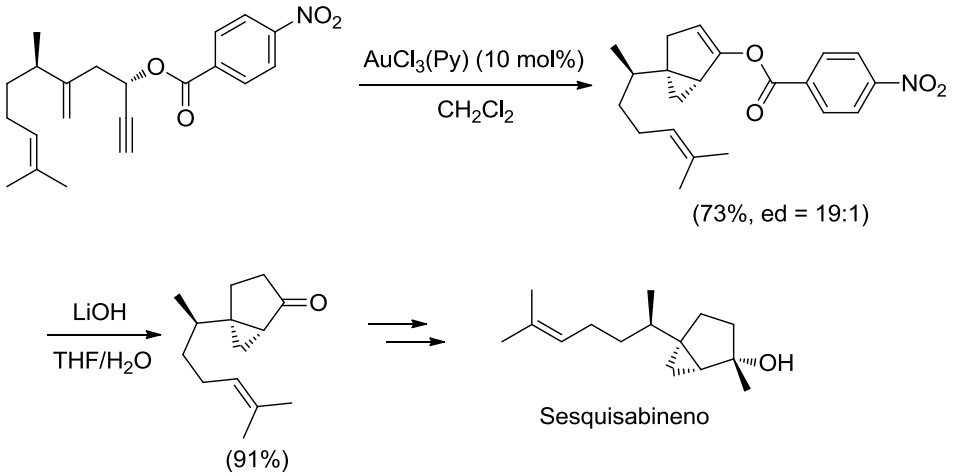
---

476 Para estudios teóricos sobre este mecanismo, véanse: (a) E. Soriano, J. Marco-Contelles, *Acc. Chem. Res*. **2009**, *42*, 1026; (b) E. Soriano, J. Marco-Contelles, *Chem. Eur. J*. **2008**, *14*, 6771; (c) A. Correa, N. Marion, L. Fensterbank, M. Malacria, S. P. Nolan, L. Cavallo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 718.

477 Para algunos ejemplos de reordenamiento [2,3], véanse: (a) P. W. Davies, S. J.-C. Albrecht, *Synlett*, **2012**, 70; (b) T. de Haro, E. Gómez-Bengoa, R. Cribiú, X. Huang, C. Nevado, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 6811; (c) M. Uemura, I. D. G. Watson, M. Katsukawa, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131,* 3464. Para algunos ejemplos de reordenamiento [3,3], véanse: (d) S. J. Heffernan, J. M. Beddoes, M. F. Mahon, A. J. Hennessy, D. R. Carbery, *Chem. Commun*. **2013**, *49,* 2314; (e) J. W. Cran, M. E. Krafft, *Angew. Chem. Int. Ed*. **2012**, *51*, 9398.

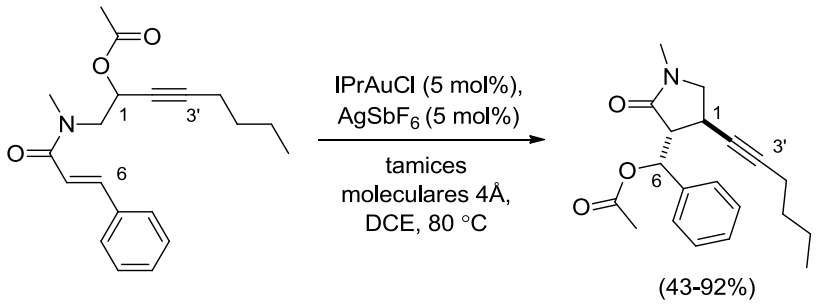
478 A. Fürstner, A. Schlecker, *Chem. Eur. J*. **2009**, *14*, 9181.

reordenamiento [2,3], concretamente por la reacción de Rautenstrauch-II, seguido de la hidrólisis básica del enol-éster formado.



Esquema III.22

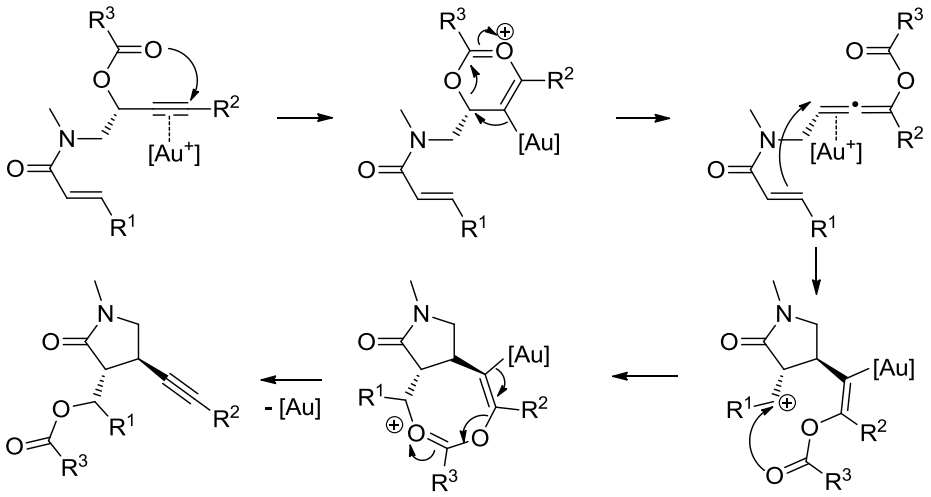
Por otro lado, el grupo de Hashmi ha desarrollado una síntesis de pirrolidinonas 3,4-disustituidas a partir de acetatos propargílicos que transcurre inicialmente a través de un reordenamiento [3,3] (Esquema III.23).[479]



Esquema III.23

La reacción que tiene lugar es una migración formal 1,6 de aciloxi que transcurre a través de dos migraciones consecutivas, una primera migración 1,3 de aciloxi seguida de una segunda migración de aciloxi, esta vez 1,5. El mecanismo propuesto para la reacción se detalla en el Esquema III.24.

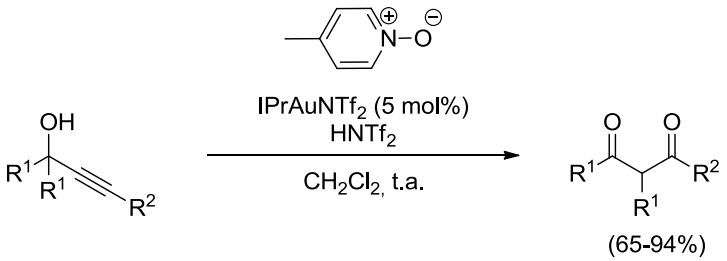
479 A. S. K. Hashmi, W. Yang, Y. Yu, M. M. Hansmann, M. Rudolph, F. Rominger, *Angew. Chem. Int. Ed*. **2013**, *52*, 1329.



Esquema III.24

- Otras reacciones

Existen una gran variedad de reacciones catalizadas por oro de alcoholes propargílicos y sus derivados, de las que aquí únicamente se han detallado las más relevantes. Un ejemplo de otro tipo de reacciones de alcoholes propargílicos es su reordenamiento oxidante a 1,3-dicetonas llevado a cabo por Hashmi y col. Para llevar a cabo esta reacción utilizaron como oxidante externo *N*-óxidos de piridina (Esquema III.25).[480]



Esquema III.25

480 A. S. K. Hasmi, T. Wang, S. Shi, M. Rudolph, *J. Org. Chem*. **2012**, *77*, 7761.

III.1.3 IMPORTANCIA DE LOS PRODUCTOS OBTENIDOS

III.1.3.1. IMPORTANCIA DE LOS COMPUESTOS CARBONÍLICOS β-FUNCIONALIZADOS

El esqueleto de cetona β-funcionalizada es un motivo muy importante dentro de la química de productos naturales. Se encuentra presente en muchos de ellos y, además, es un intermedio sintético importante en pasos clave para la preparación de estos compuestos.

Si nos centramos en primer lugar en las β-hidroxicetonas o β-alcoxicetonas, veremos que se encuentran en un gran número de productos naturales o de interés biológico,[481] los más conocidos de los cuáles son los policétidos.[482] En muchas ocasiones este motivo se puede encontrar dentro de estructuras más complejas (Figura III.2).

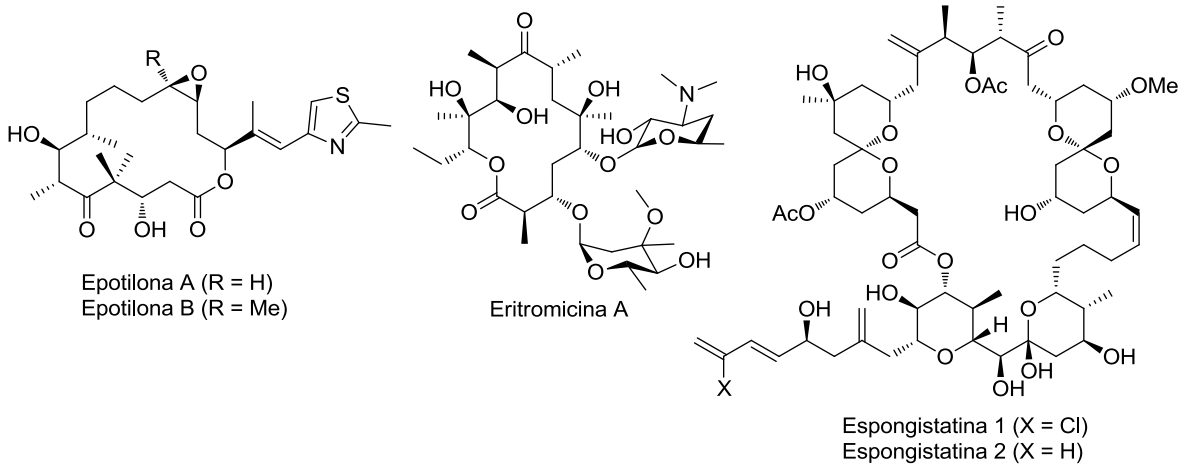


Figura III.2

Dentro de este tipo de compuestos son interesantes las epotilonas, que han demostrado su actividad anticancerígena por ser agentes estabilizantes de microtúbulos.[483] Otro ejemplo a destacar son las eritromicinas, como la eritromicina A, que se usa en medicina clínica contra infecciones causadas por bacterias Gram-positivas y es uno de los

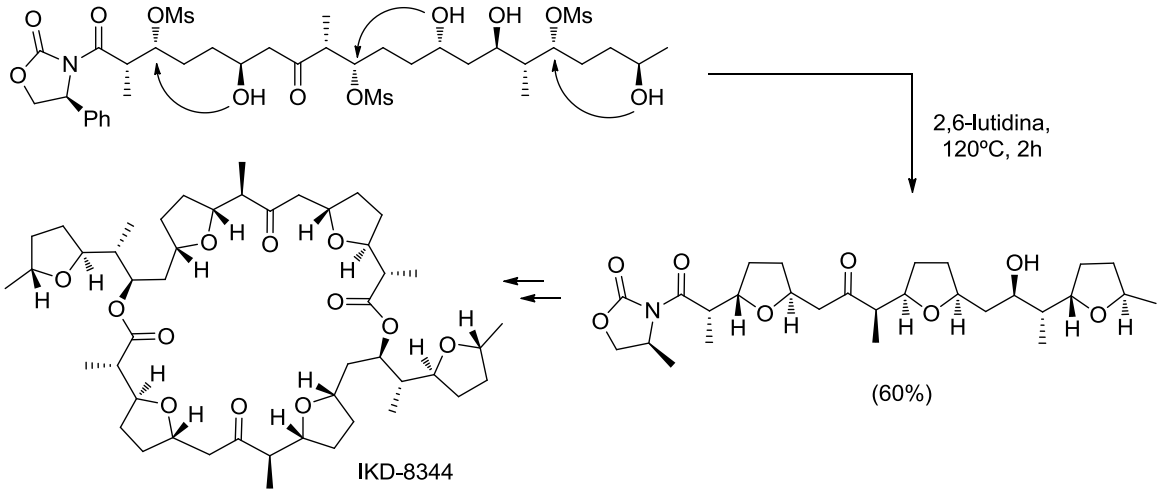
481 Para algunos ejemplos, véanse: (a) J. Pulkkinen, P. Honkakoski, M. Peräkylä, I. Berczi, R. Laatikainen, *PCT*, WO 2009/066008, **2009**; (b) N. J. Kerrigan, T. Upadhyay, D. J. Procter, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 9087; (c) A. K. Ghosh, J.-H. Kim, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3967

482 (a) M. Fretschmer, D. Menche, *Synlett*, **2010**, *20*, 2989; (b) B. Shen, *Top. Curr. Chem.* **2000**, *209*, 1; (c) J. Staunton, B. Wilkinson, *Top. Curr. Chem*. **1998**, *195,* 49

483 (a) K. C. Nicolaou, A. Ritzén, K. Namoto, *Chem. Commun*. **2001**, 1523; (b) D. M. Bollag, P. A. McQueney, J. Zhu, O. Hensen, L. Koupal, J. Liesch, M. Goetz, E. Lazarides, C. A. Woods, *Cancer Res.* **1995**, *55*, 2325.

tratamientos principales contra infecciones pulmonares tales como la legiolenosis.[484] Asimismo, las espongiestatinas son agentes antimitóticos potentes contra una gran variedad de líneas celulares cancerígenas.[485]

Además, se ha demostrado la utilidad de los compuestos β-hidroxi-carbonílicos como intermedios sintéticos.[486] Un ejemplo es la síntesis total del compuesto natural IKD-8344, que ha mostrado actividad contra leucemia en ratones. El paso clave de esta síntesis, llevada a cabo por el grupo de Wu, es la formación simultánea de tres tetrahidrofuranos mediante *O*-alquilaciones. Uno de estos tetrahidrofuranos se forma por ataque de un hidroxilo al alcóxilo de una β-alcoxicetona (Esquema III.26).[487]



Esquema III.26

Asimismo, al igual que las β-hidroxicetonas, los compuestos β-amino-carbonílicos presentan una gran importancia. Dentro de este tipo de compuestos cabe destacar a los β-aminoácidos y sus derivados, que son una de las estructuras más abundantes en la naturaleza.[488]

---

484 J. M. McGuire, R. L. Bunch, R. C. Anderson, H. E. Boaz, E. H. Flynn, M. Powell, J. W. Smith, *Antibiotics and Chemotherapy*, **1952**, *2*, 281.

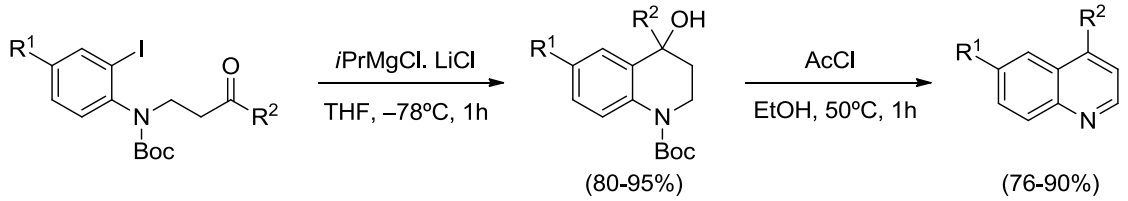
485 I. Paterson, D. Y.-K. Chen, M. J. Coster, J. L. Aceña, J. Bach, K. R. Gibson, L. E. Keown, R. M. Oballa, T. Trieselmann, D. J. Wallace, A. P. Hodgson, R. D. Norcross, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001***, 40*, 4054.

486 Para algunas revisiones, véanse: (a) Y. Wu, *Synlett*, **2013**, *24*, 1623; (b) E. Lee, *Pure Appl. Chem*. **2005**, *77*, 2073; (c) G. Stork, *Med. Res. Rev*. **1999,** *19*, 370; (c) S. D. Rychnovsky, *Chem. Rev*. **1995**, *95*, 2021.

487 Y. Zou, Y.-K. Wu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4968.

488 (a) E. Forró, F. Fülöp, *Curr. Med. Chem*. **2012**, *19*, 6178; (b) T. L. March, M. R. Johnston, P. J. Duggan, J. Gardiner, *Chem. Biodiv*. **2012**, *9*, 2410; (c) N. N. Romanova, T. G. Tallo, I. I.

Estas estructuras también son importantes intermedios sintéticos en un gran número de reacciones.[489] Por ejemplo, Kobayashi y col. han descrito una síntesis de quinolinas partiendo de β-aminocetonas derivadas de la 2-yodoanilina consistente en un intercambio I-Mg con *i*PrMgCl·LiCl, seguida de adición al grupo carbonilo y posterior aromatización (Esquema III.27).[490]



Esquema III.27

El método de síntesis más utilizado para la preparación de las β-hidroxicetonas es la condensación aldólica,[491] mientras que la reacción más utilizada para la síntesis de compuestos β-amino-carbonílicos es la reacción de Mannich.[492] Estas reacciones han sido muy estudiadas y se han desarrollado diversas variantes de las mismas.

Por otro lado, también son compuestos destacables las β-arilcetonas, en particular aquellas en las que el grupo arilo es un fenol.[493] Existen diversos productos naturales o biológicamente activos con esta estructura, tales como la curcumina, la quercetina y otros flavonoides, el gingerol o la phloretina (Figura III.3). La curcumina es un colorante natural que ha sido muy estudiado en las últimas décadas debido a su utilidad medicinal, ya que

---

Rybalko, N. V. Zyk, V. K. Shvyadas, *Chem. Heterocycl. Compd.* **2011**, *47*, 395; (d) C. Rochais, S. Rault, P. Dallemagne, *Curr. Med. Chem*. **2010**, *17*, 4342.

489 Para una revisión, véase: (a) I. K. Moiseev, N. V. Makarova, M. N. Zemtsova, *Chem. Heterocycl. Compd*. **1999**, *35*, 637. Para algunos ejemplos recientes, véanse: (b) V. R. Arava, S. Malreddy, S. R. Thummala, *Synth. Commun.* **2012**, *42*, 3545; (c) H. T. Cao, T. Roisnel, A. Valleix, R. Grée, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 3430.

490 Y. Kobayashi, J. Igarashi, C. Feng, T. Tojo, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 3742.

491 Para algunas revisiones, véanse: (a) J.-I. Matsuo, M. Murakami, *Angew. Chem. Int. Ed*. **2013**, *52*, 9109; (b) S. Matsunaga, T. Yoshino, *Chem. Rec*. **2011**, *11*, 260; (c) M. Bhanushali, C.-G. Zhao, *Synthesis*, **2011**, *12*, 1815; (d) R. Mahrwald, *Modern Aldol Reactions*; Wiley-VCH: Germany, **2004**; (e) S. Saito, H. Yamamoto, *Acc. Chem. Res*. **2004**, *37*, 570.

492 Para algunas revisiones, véanse: (a) S. M. Kim, J. W. Yang, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 4737; (b) R. G. Arrayás, J. C. Carretero, *Chem. Soc. Rev*. **2009**, *38*, 1940; (c) J. M. M. Verkade, L. J. C. vanHemert, P. J. L. M. Quaedflieg, F. P. J. T Rutjes, *Chem. Soc. Rev*. **2008**, *37*, 29; (d) A. Ting, S. E. Schaus, *Eur. J. Org. Chem*., **2007**, 5797.

493 Para algunos ejemplos, véanse: (a) A. Zhang, H. Sun, X. Wang, *Eur. J. Med. Chem*. **2013**, *63*, 570; (b) X. Zhang, L.-X. Chen, L. Ouyang, Y. Cheng, B. Liu, *Cell Prolif.* **2012**, *45*, 466; (c) S. A. Snyder; Z. G. Brill, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5524.

tiene el potencial de tratar una amplia variedad de enfermedades, incluyendo dolencias inflamatorias, cáncer, diabetes, artritis, psoriasis o Alzheimer entre otras.[494] La quercetina es el flavonoide más abundante y destaca por su elevada actividad antioxidante y porque contribuye a reducir el riesgo de enfermedades cardiovasculares.[495] El gingerol, que se encuentra en el jengibre, ha demostrado su efectividad contra el tratamiento de diversas afecciones tales como la artritis reumatoide o diferentes tipos de cáncer.[496] Por último, la phloretina es también un flavonoide con actividades biológicas variadas, como antioxidante, antitumoral o anti-aterogénica.[497]

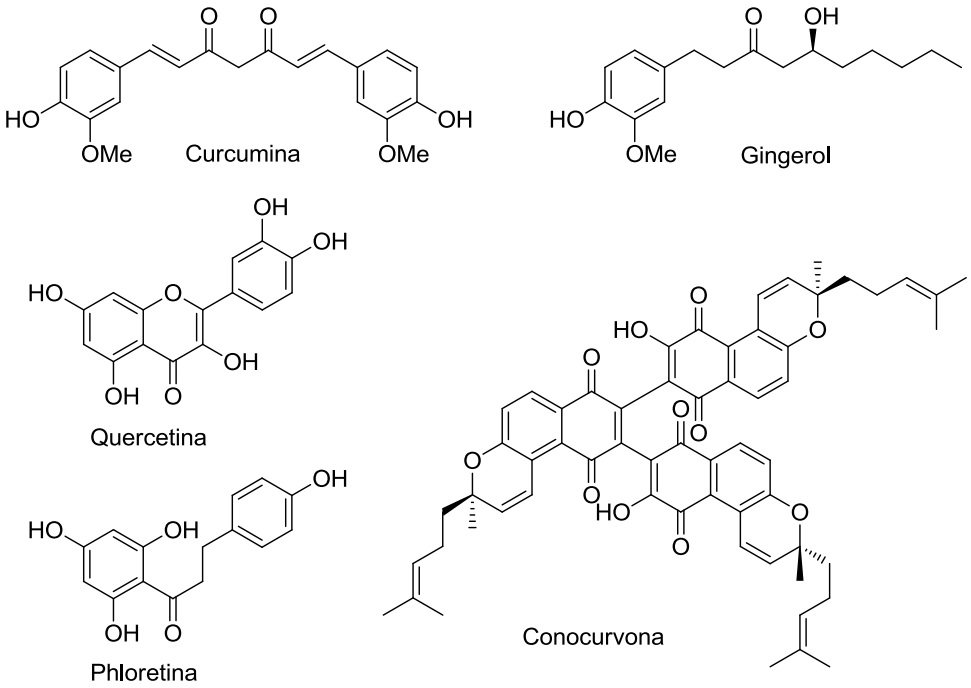


Figura III.3

---

494 L. Pari, D. Tewas, J. Eckel, *Arch. Physiol. Biochem.* **2008**, *114,* 127.

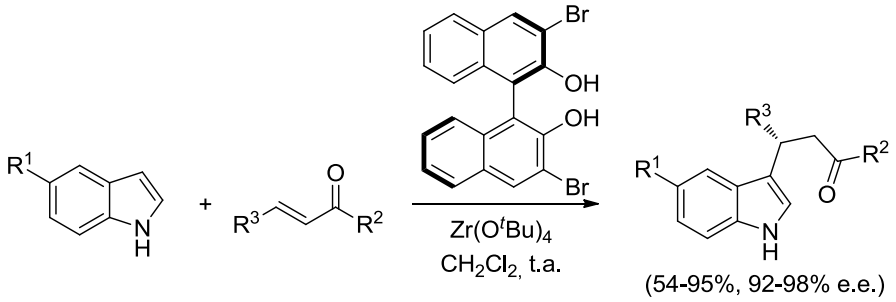
495 S. Chirumbolo, *Can. J. Physiol. Pharmacol*. **2012**, *90*, 1652.

496 (a) M. Okamoto, H. Irii, Y. Tahara, H. Ishii, A. Hirao, H. Udagawa, M. Hiramoto, K. Yasuda, A. Takanishi, S. Shibata, I. Shimizu, *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 6295; (b) C.-H. Jeong, A. M. Bode, A. Pugliese, Y.-Y. Cho, H.-G. Kim, J.-H. Shim, Y.-J. Jeon, H. Li, H. Jiang, Z. Dong, *Cancer. Res.* **2009,** *69*, 5584; (c) J. L. Funk, J. B. Frye, J. N. Oyarzo, B. N. Timmermann, *J. Nat. Prod*. **2009**, *72,* 403; (d) H. S. Lee, E. Y. Seo, N. E. Kang, W. K. Kim, *J. Nutr. Biochem*. **2008**, *19*, 313.

497 (a) B. Xu, Y. Yu, P. Wan, C. Wan, S. Cao, *Res. Chem. Intermed*. **2013**, DOI 10.1007/s11164-013-1154-8; (b) C. Remsberg, J. Yáñez, K. Vega-Villa, N. Davies, P. Andrews, *J. Bioremed, Biodegradation 1*, **2010**, 101; (c) C. H. Wu, Y. S. Ho, C. Y. Tsai, Y. J. Wang, H. Tseng, P. L. Wei, C. H. Lee, R. S. Liu, S. Y. Lin, *Int. J. Cancer* **2009**, *124*, 2210; (d) V. Stangl, M. Lorenz, A. Ludwig, N. Grimbo, C. Guether, W. Sanad, S. Ziemer, P. Martus, G. Baumann, K. Stangl, *J. Nutr.* **2005**, *135*, 172.

Como ejemplo interesante desde el punto de vista de este trabajo hay que mencionar la conocurvona, que presenta el esqueleto de β-naftoquinolil-cetona y ha mostrado actividad frente al VIH (Figura III.3).[498]

Finalmente, mencionar que otro método eficaz para la preparación de este tipo de compuestos es la adición 1,4 de nucleófilos a cetonas α,β-insaturadas.[499] Mediante este método se han sintetizado diferentes cetonas β-funcionalizadas, pero quizás la reacción más explorada sea la que da lugar a la formación de β-indolilcetonas.[500] Pedro y col. realizaron la reacción de forma asimétrica utilizando como catalizadores complejos de Zr(IV)-BINOL (Esquema III.28).[501]



Esquema III.28

498 L. A. Decosterd, I. C. Parsons, K. R. Gustafson, J. H. Cardellina II, J. B. McMahon, G. M. Cragg, Y. Murata, L. K. Pannell, J. R. Steiner, J. Clardy, M. R. Boyd, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6673.

499 Para algunos ejemplos recientes, véanse: (a) X. Zhang, X. Yu, X. Feng, M. Bao, *Synlett*, **2012**, *23*, 1605; (b) K. Kikushima, J. C. Holder, M. Gatti, B. M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6902; (c) R. Jiang, D.-H. Li, J. Jiang, X.-P. Xu, T. Chen, S.-J. Ji, *Tetrahedron*, **2011**, *67*, 3631; (d) H. Firouzabadi, N. Iranpoor, M. Jafarpour, A. Ghaderi, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, *252*, 150.

500 Para algunos ejemplos, véanse: (a) H.-B. Zhang, L. Liu, Y.-L. Liu, Y.-J. Chen, J. Wang, D. Wang, *Synth. Commun*. **2007**, *37*, 173; (b) D.-P. Li, Y.-C. Guo, Y. Ding, W.-J. Xiao, *Chem. Commun.* **2006**, 799; (c) M. Alfonsi, A. Arcadi, M. Aschi, G. Bianchi, F. Marinelli, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2265; (d) S. Ma, S. Yu, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5063.

501 G. Blay, I. Fernández, J. R. Pedro, C. Vila, *Org. Lett*. **2007**, *9*, 2601.

III.1.3.2. IMPORTANCIA DE LOS BENZOCICLOS DE 7 ESLABONES FUSIONADOS A FENOLES O INDOLES

Los benzociclos de siete miembros fusionados son un motivo estructural presente en varios productos naturales. En concreto, los benzocicloheptanos fusionados a indol se encuentran en productos naturales tales como los alcaloides ambiguina, caulersina, silicina, oxofenilarciriaflavinas y paulonas.[502] Entre estos compuestos se pueden destacar las estructuras de la arciriacianina A y la kenpaulona, que han mostrado actividad frente a distintas líneas celulares de cáncer (Figura III.4).[503]

Por otro lado, benzociclos de siete miembros fusionados a fenoles se encuentran en algunos compuestos citotóxicos tales como el colchinol y los alocolchicinoides y en algunos productos aislados de fuentes naturales (Figura III.4).[504]

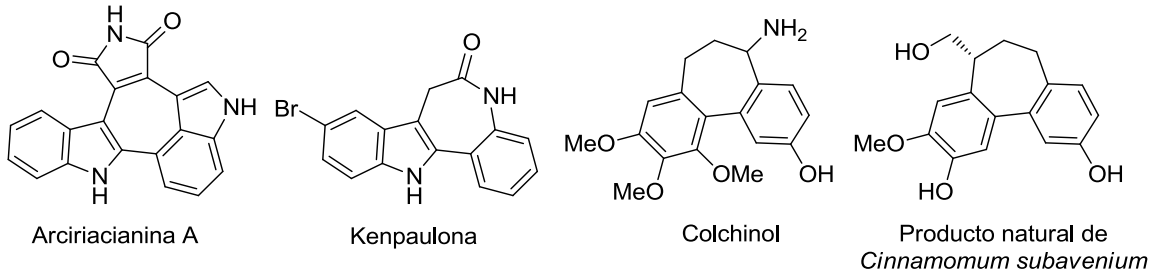


Figura III.4

---

502 (a) S. Soto, E. Vaz, C. Dell'Aversana, R. Álvarez, L. Altucci, A. R. de Lera, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 2101; (b) R. G. Vaswani, J. J. Day, J. L Wood, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4532; (c) A. Bourderioux, V. Beneteau, J. Merour, B. Baldeyrou, C. Ballot, A. Lansiaux, C. Bailly, R. L. Guevel, C. Guillouzoc, S. Routier, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 2108; (d) N. Wahlström, B. Stenslandc, J. Bergmana, *Tetrahedron,* **2004**, *60*, 2147; (e) B. Joseph, D. Alagille, J. Merour, S. Leonce, *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, *48*, 1872; (f) J. Su, Y. Zhu, L- Zeng, X. Xu, *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 1043; (g) P. Clivio, B. Richard, J. Nuzillard, M. Zeches-Hanrot, *Phytochemistry,* **1995**, *40*, 987; (h) T. A. Smitka, F. Bonjouklian, L. Doolin, N. D. Jones, J. B. Deeter, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 857.

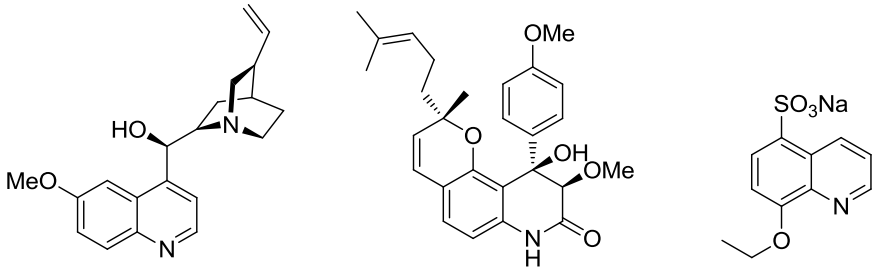
503 (a) M. Murase, K. Watanabe, T. Yoshida, S. Tobinaga, *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, *48*, 81; (b) C. Schultz, A. Link, M. Leost, D. W. Zaharevitz, R. Gussio, E. A. Sausville, L. Meijer, C. Kunick, *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 2909; (c) M. Brenner, G. Mayer, A. Terpin, W. Steglich*, Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 70.

504 (a) H.-C. Lin, S.-S. Lee, *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 1735; (b) F. D. Boyer, J. Dubois, S. Thoret, H. D. M. E. Tran, I. Hanna, *Bioorg. Chem.* **2010**, *38*, 149; (c) A. Joncour, J.-M. Liu, A. Décor, S. Thoret, J. Wdzieczak-Bakala, J. Bignon, O. Baudoin, *ChemMedChem*, **2008**, 3, 173;. (d) G. M. Tozer, C. Kanthou, B. C. Baguley, *Nat. Rev. Cancer,* **2005**, *5*, 423; (e) M. A. Jordan, L. Wilson, *Nat. Rev. Cancer*, **2004**, *4*, 253; (f) P. D. Davis, G. J. Dougherty, D. C. Blakey, S. M. Galbraith, G. M. Tozer, A. L. Holder, M. A. Naylor, J. Nolan, M. R. L. Stratford, D. J. Chaplin, S. A. Hill, *Cancer Res.* **2002**, *62*, 7247; (g) J. Guan, X.-K. Zhu, A. Brossi, Y. Tachibana, K. F. Bastow, P. Verdier-Pinard, E. Hamel, A. T. McPhail, K.-H. Lee, *Coll. Czech. Chem. C*. **1999**, *64*, 217.

III.1.3.3. IMPORTANCIA DE LOS POLICICLOS AROMÁTICOS NITROGENADOS

Existen numerosos compuestos importantes por encontrarse en fuentes naturales o por su actividad biológica que presentan en su estructura fragmentos policíclicos aromáticos nitrogenados. Debido a la amplia variedad de estos compuestos no es posible hacer una revisión de todos ellos en esta Memoria, por ello se mencionarán únicamente aquellos estructuralmente relacionados a los obtenidos con nuestra metodología.

En primer lugar, la quinolina y sus derivados han atraído considerablemente la atención debido a su variedad de propiedades químicas y farmacológicas.[505] Por ello, se han desarrollado numerosos métodos de síntesis de estos heterociclos.[506] Entre ellos destacan: la quinina, que es un producto natural aislado de la corteza del quino, se ha utilizado para el tratamiento de la malaria y a partir de ella se han desarrollado numerosos antipalúdicos;[507] las yaequinolonas, aisladas de algunos hongos del género *Penicillium*, son alcaloides que muestran actividad antibiótica insecticida;[508] mientras que el actinoquinol se usa como filtro UV en lágrimas artificiales (Figura III.5).[509]



Quinina Yaequinolona J1 Actinoquinol

Figura III.5

---

505 Para algunas revisiones, véanse: (a) S. Mukherjee, M. Pal, *Drug Discovery Today*, **2013**, *18,* 389; (b) R. Kharb, H. Kaur, *Int. Res. J. Pharm*. **2013**, *4*, 63; (c) S. Kumar, S. Bawa, H. Gupta, *Mini-Rev. Med. Chem.* **2009**, *9*, 1648; (d) J. P. Michael, *Nat. Prod. Rep*. **2007**, *24*, 223.

506 Para algunas revisiones, véanse: (a) Referencia 505d; (b) S. N. Pandeya, A. Tyagi, *Int. J. Pham. Pharm. Sci*. **2011**, *3,* 53; (c) V. V. Kouznetsov, L. Y. Vargas Méndez, C. M. Meléndez Gómez, *Curr. Org. Chem*. **2005**, *9*, 141.

507 (a) T. S. Haufman, E. A. Rúveda, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 854; (b) R. B. Woodward, W. E. Doering, *J. Am. Chem. Soc*. **1945**, *67*, 860; (c) R. B. Woodward, W. E. Doering, *J. Am. Chem. Soc*. **1944**, *66*, 849.

508 (a) R. Uchida, R. Imasato, H. Tomoda, S. Ömura, *J. Antibiot*. **2006**, *59*, 652; (b) R. Uchida, R. Imasato, Y. Yamaguchi, R. Masuma, K. Shiomi, H. Tomoda, S. Ömura, *J. Antibiot*. **2006**, *59*, 646.

509 C. Cejka, J. Luyckx, T. Ardan, J. Pláteník, J. Sirc, J. Michálek, J. Cejkova, *Photochem. Photobiol.* **2010**, *86*, 1294.

Por otro lado, las pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas son compuestos con actividades biológicas atractivas cuya preparación y propiedades han sido estudiadas en los últimos años.[510] Dentro de esta familia se incluyen varios fármacos como el sedante Indiplon, el somnífero Zaleplon o el ansiolítico Ozinaplon.[511] Pero además, este tipo de compuestos están siendo estudiados por su eficacia en el tratamiento de diversas afecciones por su actividad como anticancerígenos (se ha demostrado su actividad como inhibidores de quinasas), antiinflamatorios o antiarrítmicos, entre otros.[512] Algunos de estos compuestos se muestran en la Figura III.6.

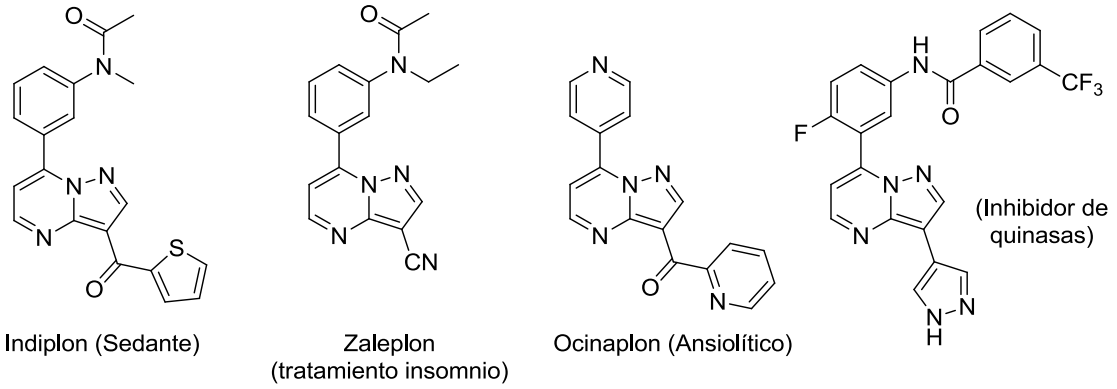


Figura III.6

510 Para algunos ejemplos recientes, véanse: (a) O. Stepaniuk, V. O. Matvienko, I. S. Kondratov, I. V. Vitruk, A. O. Tolmachev, *Synthesis*, **2013**, *45*, 925; (b) M. A. Tabrizi, P. G. Baraldi, G. Saponaro, A. R. Moorman, R. Romagnoli, D. Preti, S. Baraldi, E. Ruggiero, C. Tintori, T. Tuccinardi, F. Vincenzi, P. A. Borea, K. Varan*, J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 4482; (c) O. Stepaniuk, V. O. Matvienko, I. S. Kondratov, O. V. Shishkin, D. M. Volochnyuk, P. K. Mykhailiuk, A. O. Tolmachev, *Synthesis*, **2012**, *44,* 895; (d) C. C. Blad, J. P. D. van Veldhoven, C. Klopman, D. R. Wolfram, J. Brussee, J. R. Lane, A. P. Ijzerman, *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 3563; (e) C. Chen, D. E. Grigoriadis, *Drug Dev. Res.* **2005**, *65*, 216.

511 (a) R. E. Petroski, J. E. Pomeroy, R. Das, H. Bowman, W. Yang, A. P. Chen, A. C. Foster, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2006**, *317*, 369; (b) A. Lippa, P. Czobor, J. Stark, B. Beer, E. Kostakis, M. Gravielle, S. Bandyopadhyay, S. J. Russek, T. T. Gibbs, D. H. Farb, P. Skolnick, *Proc. Natl. Acad. Sc.* **2005**, *102*, 7380; (c) R. Elie, E. Ruther, I. Farr, G. Emilien, E. Salinas, *J. Clin. Psychiatry*, **1999**, *60*, 536.

512 (a) H. J. Finlay, J. Lloyd, W. Vaccaro, A. Kover, L. Yan, G. Bhave, J. Prol, T. Huynh, R. Bhandaru, Y. Caringal, J. DiMarco, J. Gan, T. Harper, C. Huang, M. L. Conder, H. Sun, P. Levesque, M. Blanar, K. Atwal, R. Wexler, *J. Med. Chem*. **2012**, *55*, 3036; (b) D. M. Berger, N. Torres, M. Dutia, D. Powell, G. Ciszewski, A. Gopalsamy, J. L. Levin, K. Kim, W. Xu, J. Wilhelm, Y. Hu, K. Collins, L. Feldberg, S. Kim, E. Frommer, D. Wojciechowicz, R. Mallon, *Bioorg. Med. Chem. Lett*. **2009**, *19*, 6519; (c) M. R. Shaaban, T. S.Saleh, A. S.Mayhoub, A. Mansour, A. M. Farag, *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 6344.

Los benzoderivados de las pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas, los pirimido[1,2-*b*]indazoles, aunque han sido menos estudiados también muestran interesantes propiedades. Por ejemplo, se ha estudiado su eficacia contra VIH o cáncer (Figura III.7).[513]

Las imidazopiridinas son compuestos muy estudiados en farmacología debido a sus diversos modos de acción biológica.[514] En concreto, los dipirido[1,2-*a*:3',2'-*d*]imidazoles son compuestos relevantes debido a su capacidad para interaccionar e intercalarse con el ADN. Esto ayuda a entender la manera en la que se producen las interacciones entre el ADN y moléculas pequeñas, lo que podría ayudar al desarrollo racional de nuevos agentes anticancerígenos más selectivos.[515] Pero además, este tipo de compuestos presentan otros tipos de actividad biológica, por ejemplo, se ha descrito su acción como agonistas de los receptores de benzodiazepina.[516] Algunos ejemplos de dipirido[1,2-*a*:3',2'-*d*]imidazol se muestran en la Figura III.7.

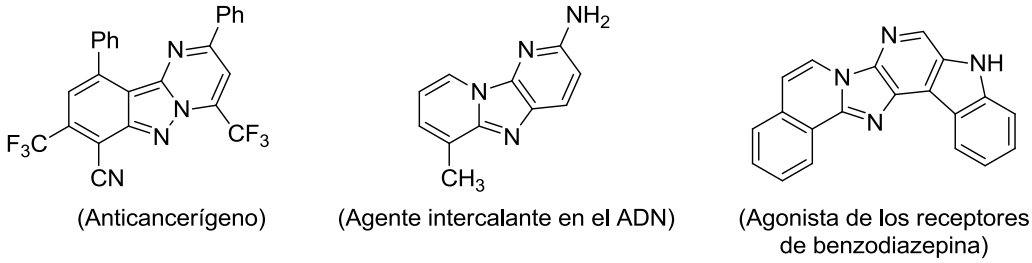


Figura III.7

513 (a) E. D. Jones, N. Vandegraaff, G. Le, N. Choi, W. Issa, K. Macfarlane, N Thienthong, L. J. Winfield, J. A. V. Coates, L. Lu, X. Li, X. Feng, C. Yu, D. I. Rhodes, J. J. Deadman, *Bioorg. Med. Chem. Lett*. **2010**, *20*, 5913; (b) T. Yakaiah, B. P. V. Lingaiah, B. Narsaiah, B. Shireesha, B. Ashok Kumar, S. Gururaj, T. Parthasarathyc, B. Sridhar, *Bioorg. Med. Chem. Lett*. **2007**, *17*, 3445.

514 Para algunas revisiones, véanse: (a) K. V. Bukhryakov, A. V. Kurkin, M. A. Yurovskaya, *Chem. Heterocycl. Compd*. **2011**, *47*, 533; (b) C. Enguehard-Gueiffier, A. Gueiffier, *Mini-Rev. Med. Chem*. **2007**, *7*, 888; (c) P. K. Dubey, R. V. Kumar, A. Naidu, S. M. Kulkarni, *Asian J. Chem*. **2002**, *14*, 1129.

515 (a) K. T. J. Loones, B. U. W. Maes, R. A. Dommisse, G. L. F. Lemière, *Chem. Commun.* **2004**, 2466; (b) C.-S. Lee, Y. Hashimoto, T. Ohta, K. Shudo, T. Okamoto, *Chem. Pharm. Bull*. **1982**, *30*, 3046; (c) G. Saint-Ruf, B. Loukaku, C. N'Zousi, *J. Heterocyclic Chem*. **1981**, *18*, 1565; (d) Y. Hashimoto, K. Shudo, T. Okamoto, *Chem. Pharm. Bull.* **1979**, *30*, 3046.

516 (a) S. Selleri, F. Bruni, A. Costanzo, G. Guerrini, M. L. Casilli, C. Costagli, L. Giusti, A. Lucacchini, C. Martini, P. M. Aiello, C. Lamberti, *Eur. J. Med. Chem*. **1997**, *32*, 941; (b) H. Diaz-Arauzo, K. F. Koehler, T. J. Hagen, J. M. Cook, *Life Sci.* **1991**, *49*, 207.

De igual manera, las pirazolo[1,5-*a*]piridinas y sus derivados se encuentran presentes en un gran número de compuestos farmacológicamente activos, tales como inhibidores de quinasas, dopaminérgicos, antiinflamatorios, inhibidores del virus del herpes simple o ligandos del receptor de melatonina, entre otros.[517] Algunos de estos compuestos se muestran en la Figura III.8.

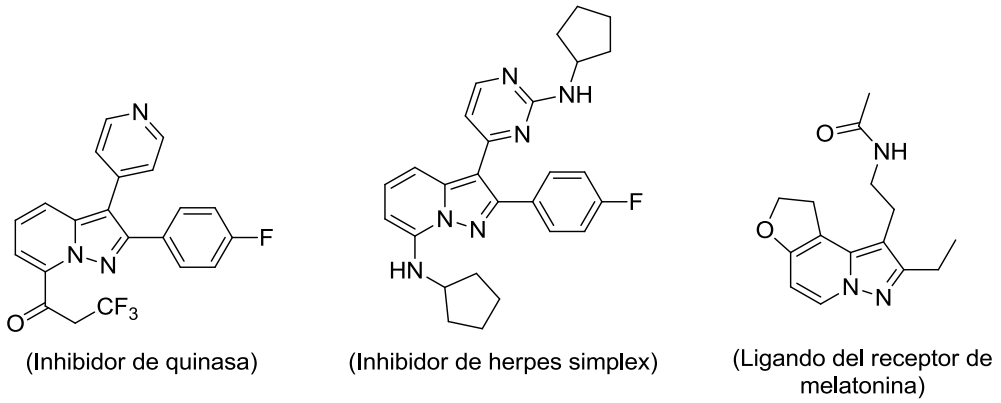


Figura III.8

Otro tipo de heterociclos nitrogenados biológicamente interesantes son las α-carbolinas.[518] Los ejemplos más destacados son las grossularinas, que son agentes citotóxicos de origen marino.[519] Otras α-carbolinas naturales son la mescengricina, un inhibidor de la excitotoxicidad de *L*-glutamato en las neuronas, y la criptotackieina, también conocida como neocriptolepina, que ha mostrado actividad como inhibidor del crecimiento de *Plasmodium falciparum* (Figura III.9).[520] Además, las α-carbolinas también son interesantes en ciencia de materiales.[521]

---

517 (a) A. Kojima, S. Takita, T. Sumiya, K. Ochiai, K. Iwase, T. Kishi, A. Ohinata, Y. Yageta, T. Yasue, Y. Kohno, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 5311; (b) T. Koike, T. Takai, Y. Oaci, M. Nakayama, Y. Kosugi, M. Nakashima, S.-I. Yoshikubo, K. Hirai, O. Uchikawa, *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 4207; (c) N. Tschammer, J. Elsner, A. Gotees, K. Ehrlich, S. Schuster, M. Ruberg, J. Kühhorn, D. Thompson, J. Whistler, H. Hübner, P. Gmeiner, *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 2477; (d) M. Cheung, P. A. Harris, J. G. Badiang, G. E. Peckham, S. D. Chamberlain, M. J. Alberti, D. K. Jung, S. S. Harris, N. H. Bramson, A. H. Epperly, S. A. Stimpson, M. R. Peel, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 5428; (e) B. A. Johns, K. S. Gudmundsson, S. H. Allen, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 2858.

518 (a) Z. Ma, F. Ni, G. H. C. Woo, S.-M. Lo, P. M. Roveto, S. E. Schaus, J. K. Snyder, *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 829; (b) D. Basavaiah, D. M. Reddy, *Org. Biomol. Chem*. **2012**, *10*, 8774.

519 (a) C. Moquin-Pattey, M Guyot, *Tetrahedron* **1989**, *45,* 3445; (b) C. Moquin, M. Guyot, M. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25,* 5047.

520 (a) K. Cimanga, T. De Bruyne, L. Pieters, A. J. Vlietinck, *J. Nat. Prod.* **1997**, *60,* 688; (b) M. Alajarín, P. Molina, A. Vidal, *J. Nat. Prod.* **1997**, *60,* 747; (c) J.-S. Kim, K. Shin-ya, K. Furihata, Y. Hayakawa, H. Seto, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38,* 3431; (d) K. Cimanga, T. De Bruyne, L.

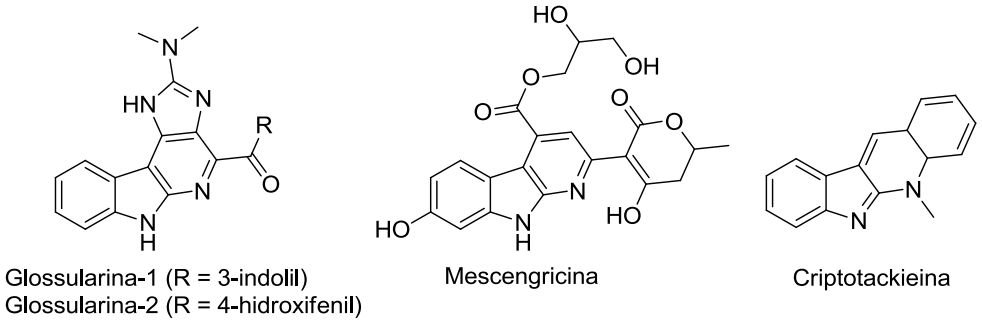


Figura III.9

Por último, existen diferentes benzo[*cd*]indoles en la naturaleza, entre ellos se pueden mencionar la familia de indoloterpenos hapalindoles, aislados del alga verde-azul *Hapalosiphon delicatulus.* [522] Una de las familias de compuestos más conocida que contienen esta estructura son los alcaloides del ergot.[523] Dentro de esta familia se encuentra el ácido lisérgico, cuya dietilamina es más popularmente conocida como LSD y es una droga psicodélica semisintética (Figura III.10).[524]

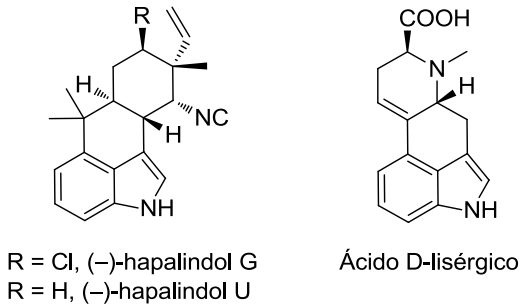


Figura III.10

Pieters, M. Claeys, A. Vlietinck, *Tetrahedron Lett.* **1996,** *37,* 1703; (e) M. H. M. Sharaf, P. L. Schiff Jr., A. N. Tackie, C. H. Phoebe Jr., G. E. Martin, *J. Heterocycl. Chem.* **1996,** *33,* 239.

521 Para algunos ejemplos, véanse: (a) C. W. Lee, Y. Im, J.-A Seo, J. Y. Lee, *Org. Electron*. **2013**, *14*, 2687; (b) Y. Im, J. Y. Lee, *Chem. Commun*. **2013**, *49*, 5948; (c) S. J. Kim, Y. J. Kim, Y. H. Son, J. A. Hur, H. A. Um, J. Shin, T. W. Lee, M. J. Cho, J. K. Kim, S. Joo, J. H. Yang, G. S. Chae, K. Choi, J. H. Kwon, D. H. Choi, *Chem. Commun*. **2013**, *49*, 6788.

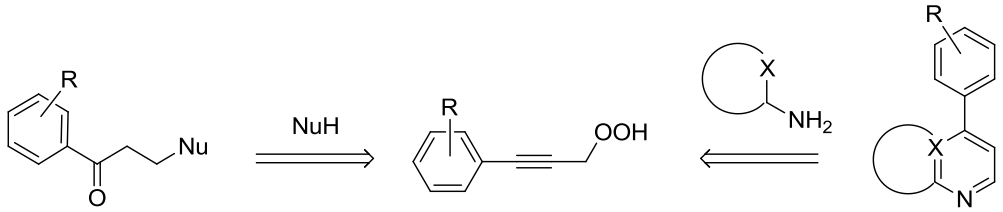
522 (a) A. Chandra, R. Viswanathan, J. N. Johnston, *Org. Lett.* **2007**, *9,* 5027; (b) T. A. Smitka, R. Bonjouklian, L. Doolin, N. D. Jones, J. B. Deeter, W. Y. Yoshida, M. R. Prinsep, R. E. Moore, G. M. L. Patterson, *J. Org. Chem*. **1992**, *57*, 857; (c) R. E. Moore, C. Cheuk, X. Q. G. Yang, G. M. L. Patterson, R. Bonjouklian, T. A. Smitka, J. S. Mynderse, R. S. Foster, N. D. Jones, J. K. Swartzendruber, J. B. Deeter, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1036.

523 (a) C. L. Schardl, D. G. Panaccione, P. Tudzynski, *The Alkaloids: Chemistry and biology*, **2006**, *63*, 45; (b) J. Mukherjee, M. Menge, *Adv. Biochem. Eng./Biotechnol*. **2000**, *68*, 1.

524 (a) T. Passie, J. H. Halpern, D. O. Stichtenoth, H. M. Emrich, A. Hintzen, *CNS Neurosci. Ther.* **2008**, *14*, 295; (b) E. C. Kornfeld, E. J. Fornefeld, G. B. Kline, M. J. Mann, D. E. Morrison, R. G. Jones, R. B. Woodward, *J. Am. Chem. Soc*. **1956**, *78*, 3087.

III.2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

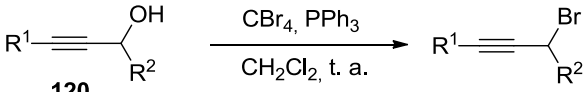
En este Capítulo abordaremos el estudio de diferentes reacciones de hidroperóxidos propargílicos catalizadas por sales de oro. Para ello, se hicieron reaccionar estos compuestos con diferentes nucleófilos en presencia de un catalizador de Au(I), lo que permitió la obtención de diferentes cetonas β-funcionalizadas o azaciclos aromáticos (Esquema III.29).



Esquema III.29

III.2.1. PREPARACIÓN DE LOS HIDROPERÓXIDOS PROPARGÍLICOS

La síntesis de los hidroperóxidos propargílicos se llevó a cabo utilizando como precursores bromuros propargílicos, que a su vez se obtuvieron a partir de los correspondientes alcoholes mediante la reacción de Appel (Esquema III.30).



31 R^1 = Ph, R^2 = H
64 R^1 = -C_6H_4-, R^2 = H
121c R^1 = PMP, R^2 = H
121d R^1 = 2-tiofenil, R^2 = H
121e R^1 = CH_2OBn, R^2 = H
121g R^1 = *p*-BrC_6H_4, R^2 = H
121h R^1 = Ph, R^2 = Me, R^2 = H
121i R^1 = *o*-BrC_6H_4, R^2 = H
121j R^1 = *p*-BnO-C_6H_4, R^2 = H
121k R^1 = *p*-alilO-C_6H_4, R^2 = H

Esquema III.30

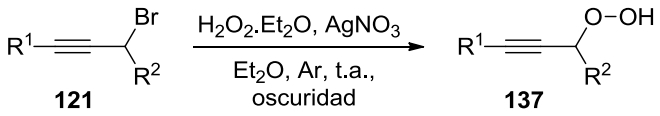
Los hidroperóxidos propargílicos **137** se obtuvieron fácilmente por reacción de estos bromuros **31**, **64** y **121** con una disolución etérea de peróxido de hidrógeno en presencia de nitrato de plata.[525] Debido a la inestabilidad de las sales de plata frente a la luz y al carácter potencialmente explosivo de los hidroperóxidos, estas reacciones se llevaron a cabo en atmósfera de argón, protegidas de la luz y tras una mampara protectora. De esta manera, se

---

525 J. R. Harris, S. R. Waetzig, K.A. Woerpel, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3290.

obtuvieron los hidroperóxidos propargílicos **137** con buenos rendimientos (Tabla III.1). En el caso del compuesto **137h**, al tratarse de un bis(hidroperóxido) la reacción se efectuó con el doble de equivalentes de la sal de plata así como de peróxido de hidrógeno.

Tabla III.1. Síntesis de los hidroperóxidos propargílicos



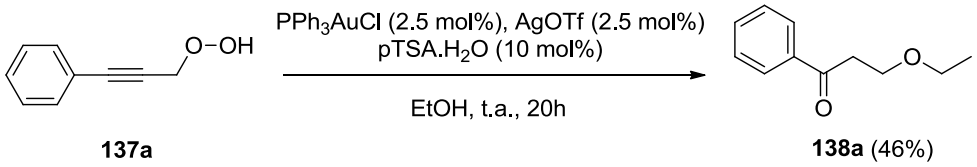
Reactivo	R^1	R^2	Compuesto	Tiempo	Rto.
31		H	**137a**	19 h	94%
121g	Br	H	**137b**	20 h	84%
121c	MeO	H	**137c**	19 h	98%
121d	S	H	**137d**	23 h	71%
121e	O	H	**137e**	20 h	82%
121h		Me	**137f**	23 h	98%
121i	Br	H	**137g**	21 h	71%
64[a]		H	**137h**	21 h	77%
121j	BnO	H	**137i**	19 h	75%
121k	O	H	**137j**	21 h	69%

[a] Para el bis-bromuro **64** la reacción se llevó a cabo con el doble de equivalentes de cada reactivo.

III.2.2. PROCESO TÁNDEM REAGRUPAMIENTO/HIDROALCOXILACIÓN

Como ya se ha comentado, la catálisis con oro ha experimentado un notable desarrollo en los últimos años. Sin embargo, no existía ningún ejemplo previo de reacciones de hidroperóxidos propargílicos catalizadas por oro. Por ese motivo decidimos ensayar diversos catalizadores de oro sobre los sustratos **137**. Los hidroperóxidos permanecieron inalterados tras su tratamiento con AuCl y $AuCl_3$. Sin embargo, una mezcla de los catalizadores Ph_3PAuCl y AgOTf resultó ser adecuada para llevar a cabo la reacción. En concreto, la reacción del hidroperóxido propargílico **137a** con PPh_3AuCl y AgOTf en

presencia de etanol y ácido *p*-toluensulfónico permitió la obtención de la β-alcoxicetona **138a** con un rendimiento del 46% (Esquema III.31).



Esquema III.31

Con el fin de optimizar las condiciones de reacción se llevaron a cabo varios experimentos (Tabla III.2).

En primer lugar, para estudiar la posible implicación del agua en el proceso, se añadieron dos equivalentes de agua al medio de reacción, observándose un aumento del rendimiento hasta el 66%. En cambio, al llevar a cabo la reacción en condiciones totalmente anhidras y reemplazando el pTSA.H_2O por ácido metanosulfónico se produjo un drástico descenso del rendimiento. Con estos ensayos quedó patente que la presencia de agua era necesaria para la reacción.

Por otro lado, se ensayaron diferentes disolventes y se comprobó que la reacción era más eficaz cuando se utilizaron disolventes clorados como diclorometano o 1,2-dicloroetano. El uso de etanol como disolvente proporcionó los mismos resultados que el uso de etanol como reactivo (2 equiv) en diclorometano, pero finalmente, se escogió el diclorometano.

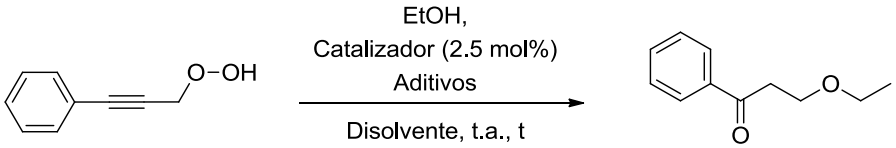
Además, se ensayaron diferentes sales de oro (IPrAuCl, PPh_3AuNTf_2) y plata ($AgSbF_6$, $AgBF_4$) que apenas variaron el rendimiento. Asimismo, se ensayó la reacción en ausencia de ácido *p*-toluensulfónico y se produjo una reducción del rendimiento, de lo que se deduce que la presencia de un ácido de Brönsted es beneficiosa para el proceso.[526] Cuando la reacción se llevó a cabo solamente en presencia del catalizador de Ag no tuvo lugar, demostrando que la función de esta sal parece ser exclusivamente producir un intercambio aniónico para formar la especie activa de oro.[527]

---

526 Véase referencia 278.

527 Véase referencia 277.

Tabla III.2. Optimización de la reacción entre el hidroperóxido **137a** y etanol



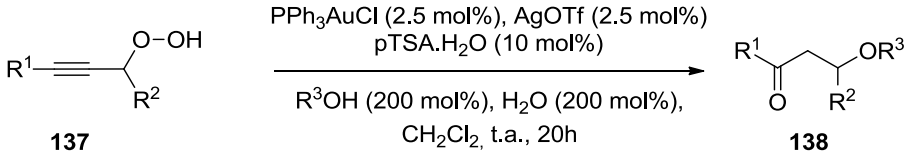
137a **138a**

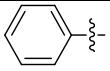
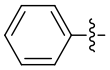
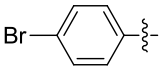
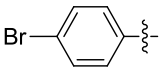
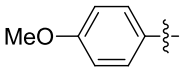
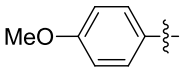
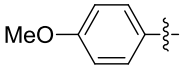
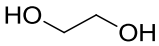
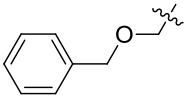
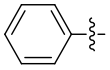
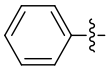
Catalizador	Aditivos	t	Disolvente	Rto.[a]
$[AuClPPh_3]/AgOTf$	pTSA (10 mol%)	20h	EtOH	46%
$[AuClPPh_3]/AgOTf$	pTSA (10 mol%)/H_2O (2 equiv)	20h	EtOH	66%
$[AuClPPh_3]/AgOTf$	MSA (10 mol%)	46h	EtOH	21%[b]
$[AuClPPh_3]/AgOTf$	pTSA (10 mol%)/H_2O (2 equiv)	20h	DCM	66%
$[AuClPPh_3]/AgOTf$	pTSA (10 mol%)/H_2O (2 equiv)	20h	DCE	63%
$[AuClPPh_3]/AgOTf$	pTSA (10 mol%)/H_2O (2 equiv)	20h	THF	51%
$[AuClPPh_3]/AgOTf$	pTSA (10 mol%)/H_2O (2 equiv)	20h	Tolueno	38%
[AuClIPr]/AgOTf	pTSA (10 mol%)/H_2O (2 equiv)	20h	DCM	65%[c]
$[PPh_3AuNTf_2]$	pTSA (10 mol%)/H_2O (2 equiv)	20h	DCM	60%
$[AuClPPh_3]/AgSbF_6$	pTSA (10 mol%)/H_2O (2 equiv)	20h	DCM	58%
$[AuClPPh_3]/AgBF_4$	pTSA (10 mol%)/H_2O (2 equiv)	20h	DCM	64%
$[AuClPPh_3]/AgOTf$	H_2O (2 equiv)	31h	DCM	44%
--	pTSA (10 mol%)/H_2O (2 equiv)	100h	DCM	--%[d]
AgOTf	pTSA (10 mol%)/H_2O (2 equiv)	100h	DCM	--%[d]

[a] Rendimiento del producto aislado
[b] La reacción no se completó
[c] Se observó cierta descomposición del hidroperóxido de partida
[d] La reacción sin el catalizador de oro no evolucionó

Una vez optimizadas las condiciones de reacción, se procedió al estudio de la aplicabilidad de la misma utilizando los hidroperóxidos propargílicos **137a-g** y diferentes alcoholes (metanol, etanol y etilenglicol). Así se obtuvieron las β-alcoxicetonas **138** con buenos rendimientos (Tabla III.3). Cabe destacar que la reacción del hidroperóxido propargílico secundario **137f** se produjo con la misma eficiencia que en sus análogos primarios.

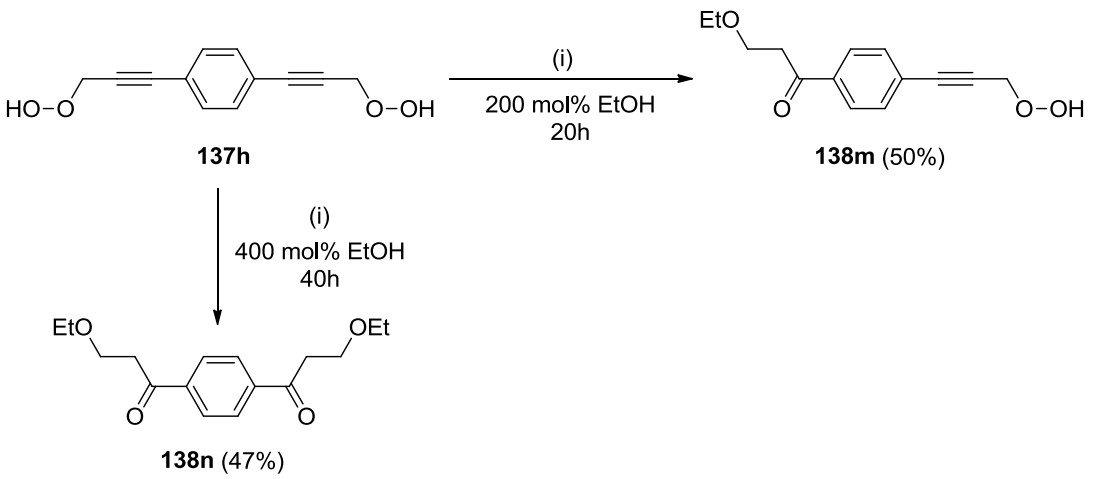
Tabla III.3. Reacción catalizada por oro de hidroperóxidos propargílicos con alcoholes



Hidroperóxido	R^1	R^2	Alcohol	Compuesto	Rto.
137a		H	EtOH	**138a**	66%
137a		H	MeOH	**138b**	59%
137b		H	EtOH	**138c**	73%
137b		H	MeOH	**138d**	75%
137c		H	EtOH	**138e**	67%
137c		H	MeOH	**138f**	80%
137c		H		**138g**	72%
137d		H	EtOH	**138h**	62%
137d		H	MeOH	**138i**	72%
137e		H	EtOH	**138j**	57%
137f		Me	EtOH	**138k**	70%
137f		Me	MeOH	**138l**	75%

El bis(hidroperóxido) **137h** se trató en las mismas condiciones, pudiéndose controlar la monofuncionalización o la doble transformación variando la cantidad de alcohol en el medio así como el tiempo de reacción (Esquema III.32). Con 2 equivalentes de alcohol y tras 20 h de reacción se obtuvo la β-alcoxicetona **138m** resultado de la reacción de sólo uno de los grupos OOH. En cambio, tras 40 h de reacción y añadiendo el doble de equivalentes de alcohol tuvo lugar la bis-funcionalización para dar la β-alcoxicetona **138n**.[528]

528 Para una revisión sobre quimioselectividad, véase: N. A. Afagh, A. K. Yudin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 262.

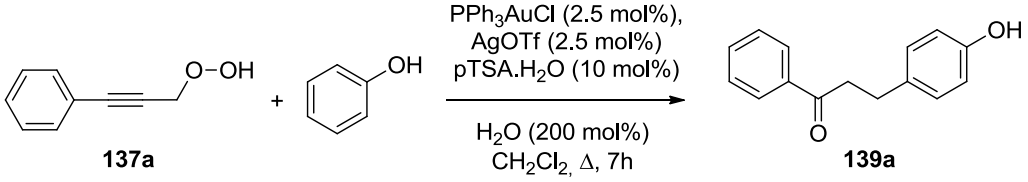


(i) PPh_3AuCl (2.5 mol%), AgOTf (2.5 mol%), pTSA.H_2O (10 mol%), H_2O (200 mol%), CH_2Cl_2, t.a.

Esquema III.32

III.2.3. PROCESO TÁNDEM REAGRUPAMIENTO/HIDROARILACIÓN

Una vez estudiada la eficiencia de la reacción con alcoholes alifáticos decidimos extender el estudio a fenoles. Al llevar a cabo la reacción utilizando como modelo el fenol en las mismas condiciones optimizadas para los alcoholes alifáticos únicamente se recuperó material de partida. Sin embargo, al calentar la reacción a reflujo de diclorometano se observó la evolución del hidroperóxido de partida hacia el producto de hidroarilación,[529] en lugar de hacia la β-fenoxicetona (Esquema III.33).



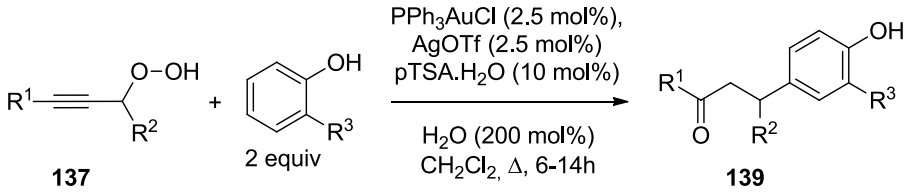
Esquema III.33

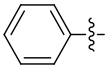
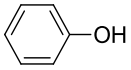
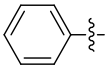
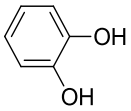
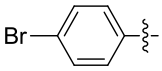
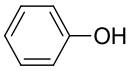
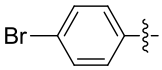
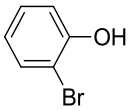
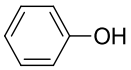
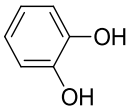
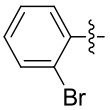
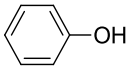
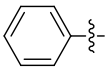
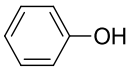
529 La unidad de fenol es un motivo estructural presente en numerosos productos naturales. Para algunas referencias seleccionadas, véanse: (a) S. Quideau, D. Deffieux, L. Pouységu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 6824; (b) K. Ohmori, *Chem. Rec.* **2011**, *11*, 252; (c) R. Jansen, K. Gerth, H. Steinmetz, S. Reinecke, W. Kessler, A. Kirschning, R. Müller, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 7739; (d) S. A. Snyder, Z. G. Brill, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5524; (e) G. He, G. Chen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5192; (f) L.-N. Wang, D.-X. Guo, S.-Q. Wang, C.-S. Wu, M. U. Rehman, H.-X. Lou, *Helv. Chim. Acta* **2011**, *94*, 1146; (g) J. H. P. Tyman, *Synthetic and Natural Phenols*, Elsevier, Amsterdam, **1996**.

Es interesante mencionar que la reacción de Friedel–Crafts de fenoles presenta problemas de selectividad y reactividad que dificultan su estudio.[530]

Con estas condiciones optimizadas se llevó a cabo la reacción sobre diferentes hidroperóxidos propargílicos y fenoles obteniéndose las β-arilcetonas **139a-h** con buenos rendimientos (Tabla III.4).

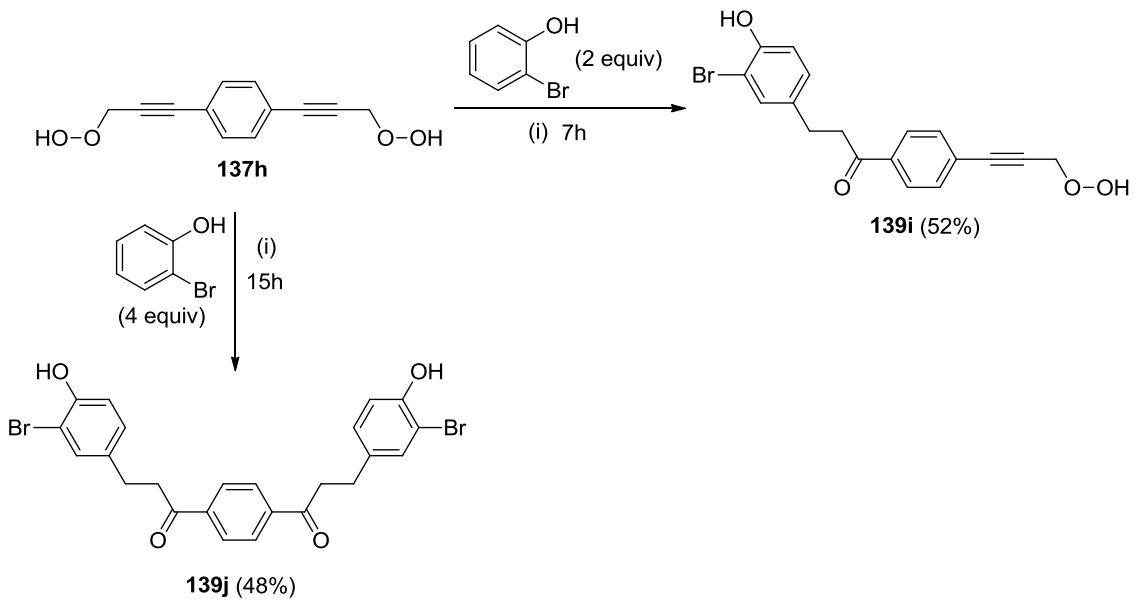
Tabla III.4. Reacción catalizada por oro de hidroperóxidos propargílicos con fenoles



Hidroperóxido	R^1	R^2	Fenol	Compuesto	Rto
137a		H		**139a**	71%
137a		H		**139b**	75%
137b		H		**139c**	59%
137b		H		**139d**	73%
137d		H		**139e**	52%
137d		H		**139f**	34%
137g		H		**139g**	56%
137f		Me		**139h**	44%

La reacción del bis(hidroperóxido) **137h** con *o*-bromofenol condujo selectivamente a la mono- o a la bisarilación dependiendo del tiempo de reacción y de la cantidad de fenol añadida (Esquema III.34).

530 Con respecto a la selectividad, un objetivo importante es la obtención de aductos monoalquilados, sin que se obtenga una segunda *O*- o *C*-alquilación para dar productos difuncionalizados. Para una revisión sobre reactividad ambidentada, véase: H. Mayr, M. Breugst, A. R. Ofial, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6470.

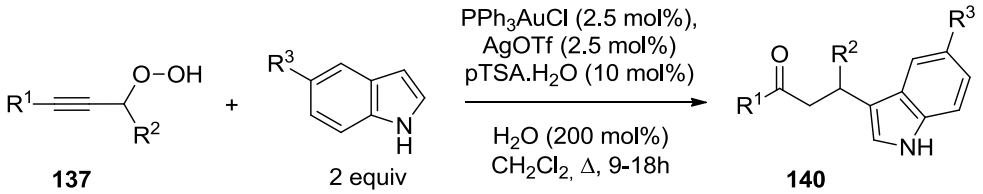


(i) PPh_3AuCl (2.5 mol%), AgOTf (2.5 mol%), pTSA.H_2O (10 mol%), H_2O (200 mol%), CH_2Cl_2, Δ

Esquema III.34

En vista de estos resultados decidimos extender la reacción de hidroarilación a otros nucleófilos carbonados. En primer lugar, se ensayó la reacción con indoles,[531] obteniéndose las 3-(1*H*-indol-3-il)-1-arilpropan-1-onas **140** con buenos rendimientos (Tabla III.5).[532]

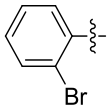
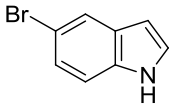
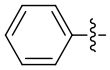
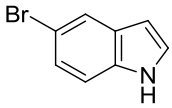
Tabla III.5. Reacción catalizada por oro de hidroperóxidos propargílicos con indoles



Hidroperóxido	R^1	R^2	Indol	Compuesto	Rto
137c	MeO–	H	N H	**140a**	49%
137c	MeO–	H	Br N H	**140b**	49%

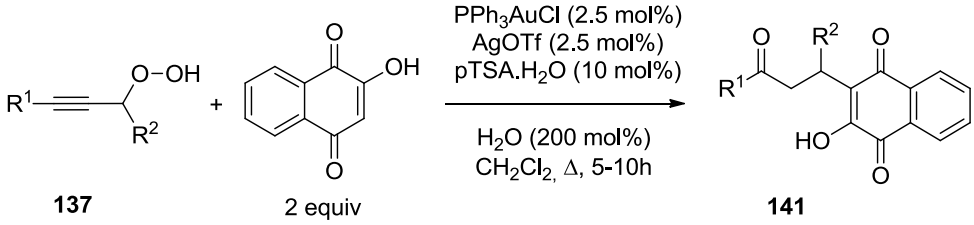
531 Véase referencia 279.

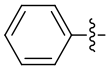
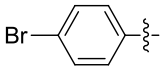
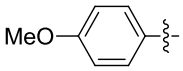
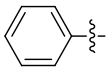
532 Los indoles han sido ampliamente utilizados en catálisis con oro. Para el primer ejemplo, véase: (a) C. Ferrer, A. M. Echavarren, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1105. Para algún ejemplo reciente, véase: (b) A. S. K. Hashmi, W. Yang, F. Rominger, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 6576; (c) A. S. K. Hashmi, W. Yang, F. Rominger, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 1273.

137g		H		**140c**	45%
137f		Me		**140d**	47%

Además, la reacción se ensayó con la 2-hidroxinaftaleno-1,4-diona obteniéndose las 2-hidroxi-3-(3-oxo-3-arilpropil)naftaleno-1,4-dionas **141** deseadas con buenos rendimientos (Tabla III.6). Cabe destacar que la funcionalización de los enlaces C–H de las quinonas es difícil, siendo, además, un reto importante en Química Orgánica debido a sus propiedades electrónicas y a su habilidad para coordinarse con metales.[533]

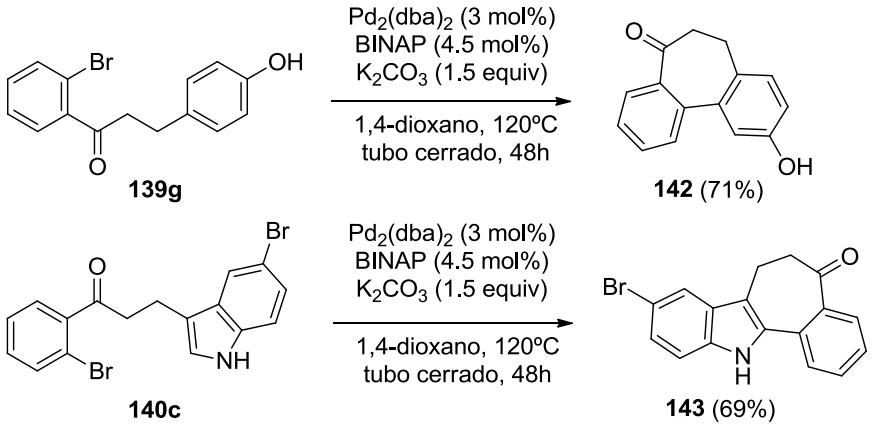
Tabla III.6. Reacción catalizada por oro de hidroperóxidos propargílicos con naftoquinonas



Hidroperóxido	R^1	R^2	Compuesto	Rto
137a		H	**141a**	65%
137b		H	**141b**	50%
137c		H	**141c**	53%
137f		Me	**141d**	50%

Por otro lado, basándonos en los productos obtenidos, nos planteamos desarrollar una ruta sintética para productos policíclicos de interés biológico. Debido al interés de la síntesis de benzociclos de 7 miembros fusionados a fenoles o indoles, nos planteamos su preparación a partir de los sustratos previamente sintetizados **139g** y **140c**. La presencia del Br en una posición estratégica del anillo de benceno nos permitió la ciclación utilizando un catalizador de paladio. De esta manera, conseguimos los productos deseados **142** y **143** con buenos rendimientos (Esquema III.35).

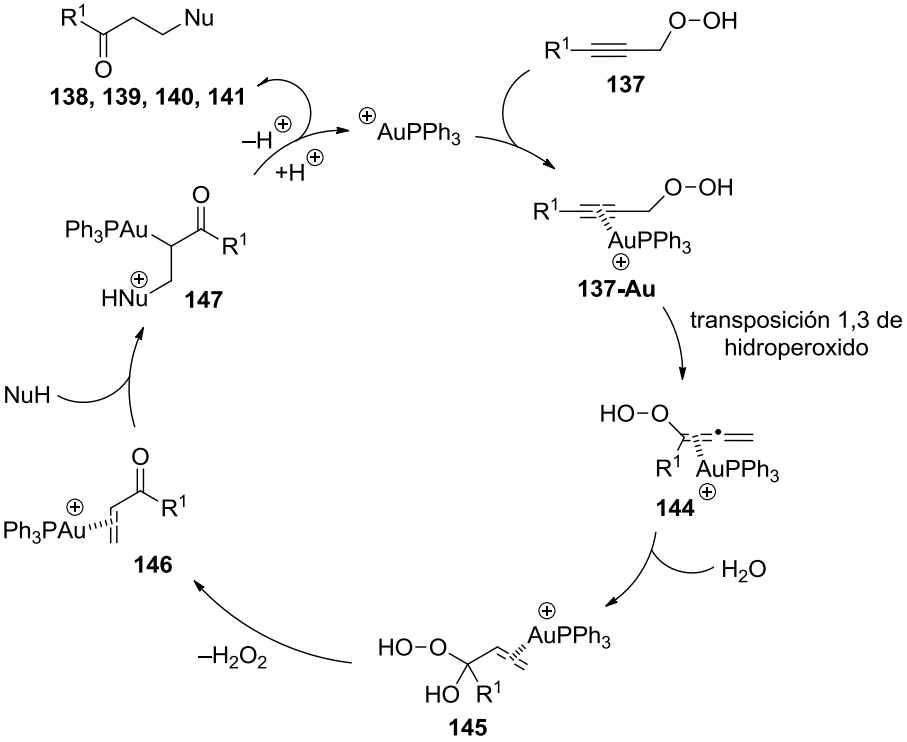
533 Y. Moon, S. Hong, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 7191.



Esquema III.35

III.2.4. ESTUDIO DEL MECANISMO DE LA REACCIÓN

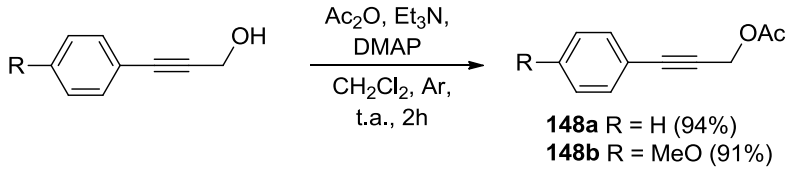
La formación de las diferentes cetonas-β-funcionalizadas puede explicarse según el mecanismo propuesto en el Esquema III.36.



Esquema III.36

La reacción de hidroperóxidos propargílicos para dar cetonas-β-funcionalizadas puede estar catalizada por una sal de Au(I).[534] En primer lugar se daría la coordinación de la sal de oro al triple enlace del hidroperóxido propargílico, para formar el complejo de π-alquinil-oro **137-Au**. Esta especie evolucionaría a través de una transposición 1,3 de hidroperóxido hacía el intermedio **144**. Seguidamente, una adición nucleófila regioselectiva de agua al doble enlace alénico disustituido en el complejo de alenil-oro **144** formaría el intermedio **145**, que evolucionaría por pérdida de peróxido de hidrógeno para dar el complejo de oro-cetona-α,β-insaturada **146.** Después, la adición 1,4 del nucleófilo externo a la especie **146** formaría el intermedio de oro **147**, que finalmente, mediante desmetalación y transferencia de protón, generaría las cetonas β-funcionalizadas finales y regeneraría el catalizador de oro, cerrando el ciclo catalítico.

Con el fin de obtener evidencias que corroboraran el mecanismo propuesto, decidimos llevar a cabo diferentes experimentos. En primer lugar se realizaron varios experimentos para comprobar la participación directa del grupo hidroperóxido en el proceso. Para ello, se ensayó la reacción en las condiciones optimizadas sobre el alcohol y el acetato propargílicos. Se escogió como alcohol propargílico el 3-fenil-2-propin-1-ol, y su acetato **148a** se preparó por reacción de este con anhídrido acético, con trietilamina y DMAP (Esquema III.37).[535]



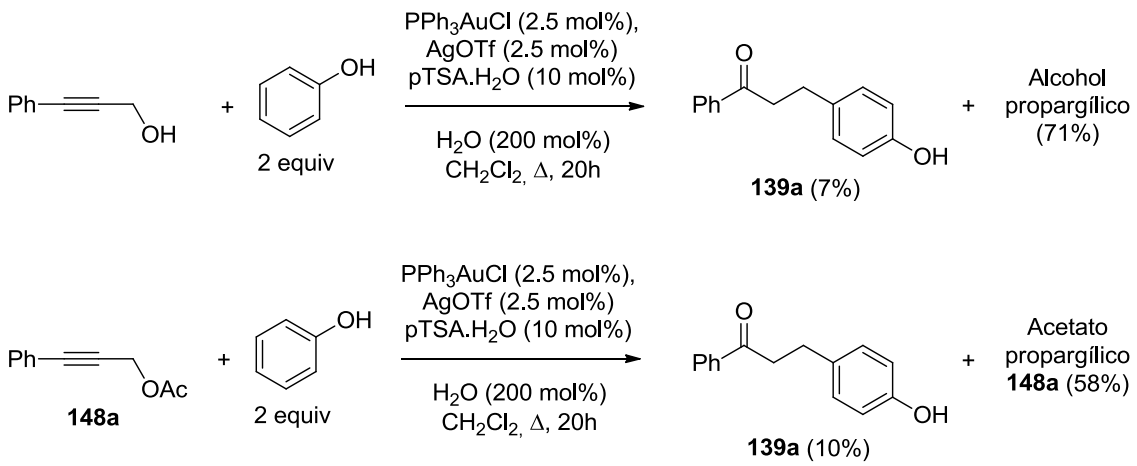
Esquema III.37

Ambos compuestos, tanto el alcohol propargílico como su acetato, se hicieron reaccionar con fenol en las condiciones óptimas ya mencionadas (Esquema III.38). En ambos casos la cetona β-funcionalizada únicamente se obtuvo con bajos rendimientos y tras tiempos considerables de reacción, lo que supone que la formación de la cetona α,β-insaturada se interrumpe en estos casos.

---

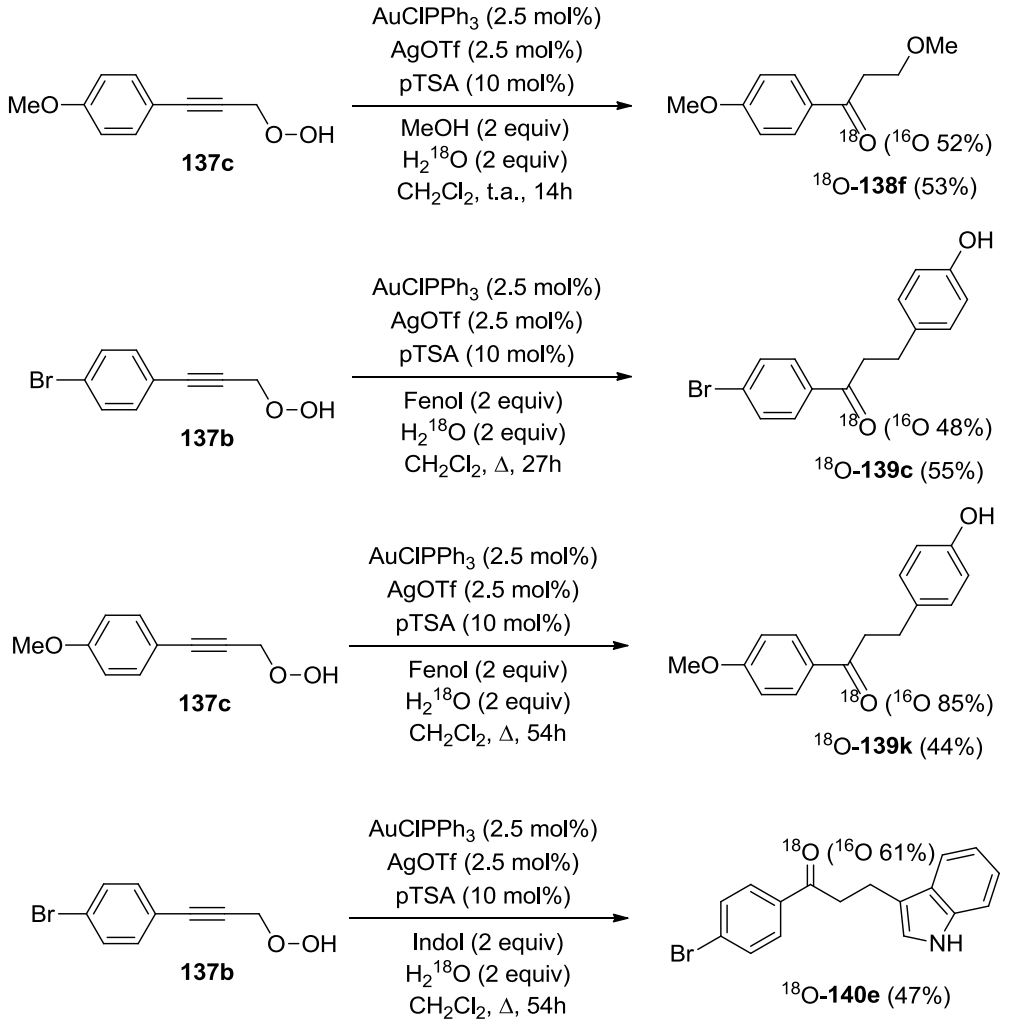
534 Para una revisión sobre los mecanismos con catálisis homogénea de oro, véase: A. S. K. Hashmi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5232.

535 (a) A. K. Swenson,K. E. Higgins, M. G. Brewer, W. W. Brennessel, M. G. Coleman, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 7483; (b) H. Imagawa, Y. Asai, H. Takano, H. Hamagaki, M. Nishizawa, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 447.



Esquema III.38

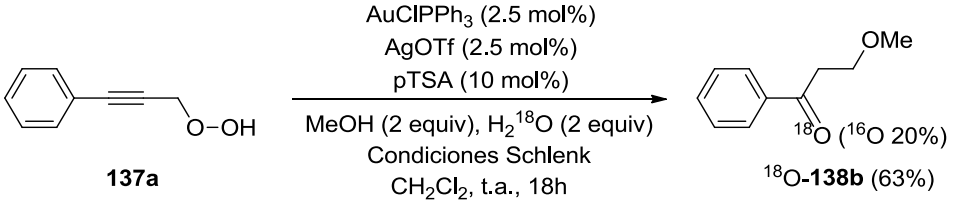
Por otro lado, se llevaron a cabo experimentos de marcaje isotópico para comprobar la procedencia del oxígeno de la cetona β-funcionalizada final (Esquema III.39).



Esquema III.39

Para ello, se realizó la reacción en las condiciones optimizadas pero utilizando agua marcada en el oxígeno ($H_2{}^{18}O$) con una abundancia isotópica del 97%. La reacción de diferentes hidroperóxidos **137** con diferentes nucleófilos (metanol, fenol o indol) en presencia del agua marcada condujo a las cetonas β-funcionalizadas correspondientes. El análisis por ^{13}C-RMN y espectrometría de masas de las cetonas obtenidas demostró que en todos los casos éstas se encontraban marcadas en mayor o menor medida en el oxígeno del grupo carbonilo, lo que demostró la implicación del agua del medio en el mecanismo de la reacción.[536]

Sin embargo, dado que la eficacia en el marcaje no fue muy alta en ningún caso, no se podía afirmar con rotundidad que este oxígeno proviniese únicamente del agua del medio y no, al menos en parte, del grupo hidroperóxido. Por ello, realizamos un nuevo ensayo en condiciones completamente anhidras sobre el hidroperóxido **137a** con metanol anhidro (Esquema III.40). En este caso, la β-alcoxicetona obtenida se encontraba marcada en el oxígeno en un 80%, lo que era más consistente con que el oxígeno carbonílico procediera del agua del medio. En los otros casos, al no encontrarnos en condiciones completamente anhidras, la baja eficiencia del marcaje podría deberse a la participación del agua del medio.



Esquema III.40

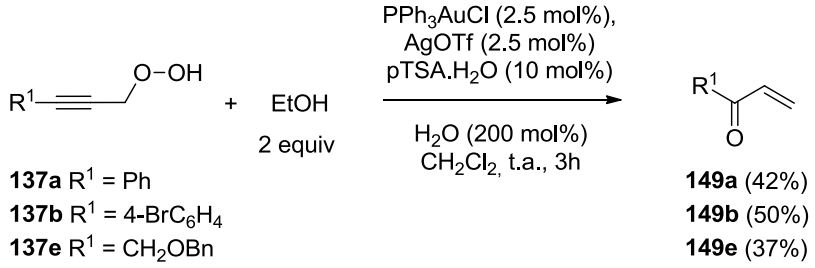
El uso de marcaje isotópico en este caso se utilizó con fines mecanísticos. Pero además, la síntesis de compuestos marcados con ^{18}O puede ser de interés farmacológico, ya que el uso de compuestos marcados isotópicamente es una herramienta de utilidad para el diseño de fármacos. Por ejemplo, se utilizan derivados marcados en estudios metabólicos, así como en la producción de nuevos radiomarcadores para estudios de imagen en humanos.[537] Por ello, esta reacción puede resultar interesante para la preparación de cetonas β-funcionalizadas marcadas con ^{18}O.

---

536 Para algunas referencias sobre la detección de ^{18}O mediante ^{13}C-RMN, véanse: (a) L. J. Hasbrouck, J. M. Risley, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4191; (b) J. Diakur, T. T. Nakashima, J. C. Vederas, *Can. J. Chem*. **1980**, *58*, 1311.

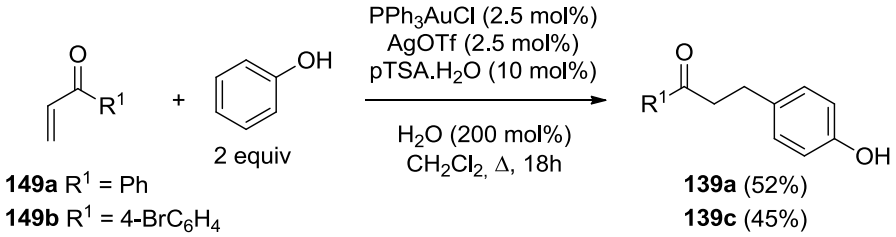
537 (a) L. Cai, S. Lu, V. W. Pike, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2853; (b) M. Allard, E. Fouquet, D. James, M. Szlosek-Pinaud, *Curr. Med. Chem.* **2008**, *15*, 235. (c) J. Atzrodt, V. Derdau, T. Fey, J. Zimmermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7744.

También decidimos tratar de aislar la cetona α,β-insaturada intermedia para demostrar que ésta se formaba durante el proceso. Así, al detener la reacción después de 3h por adición de una disolución de HCl (1M) pudimos aislar las cetonas α,β-insaturadas **149** (Esquema III.41).



Esquema III.41

Además, para demostrar la participación de estos compuestos en el mecanismo de la reacción, hicimos reaccionar las cetonas α,β-insaturadas con fenol en las condiciones de reacción optimizadas y se obtuvieron las cetonas β-funcionalizadas **139** correspondientes, con lo que quedó demostrado que esta cetona era un intermedio del proceso (Esquema III.42).[538]



Esquema III.42

Por último, se realizaron cálculos DFT sobre el mecanismo de la reacción catalizada por oro de los hidroperóxidos **137** en las β-alcoxicetonas **138,** que se muestra en el Esquema III.36. Los estudios computacionales indican que los hidroperóxidos propargílicos de partida se transforman en las correspondientes cetonas β-funcionalizadas a través de cinco etapas consecutivas, cuyos perfiles de energía electrónica en fase gas y energía libre de Gibbs en CH_2Cl_2 se muestran en las Figuras III.11 y III.15. A no ser que se indique lo contrario en la discusión sólo se comentarán las energías de Gibbs relativas en disolución.

538 Para la adición de nucleófilos a cetonas α,β-insaturadas, véanse referencias 499 y 500.

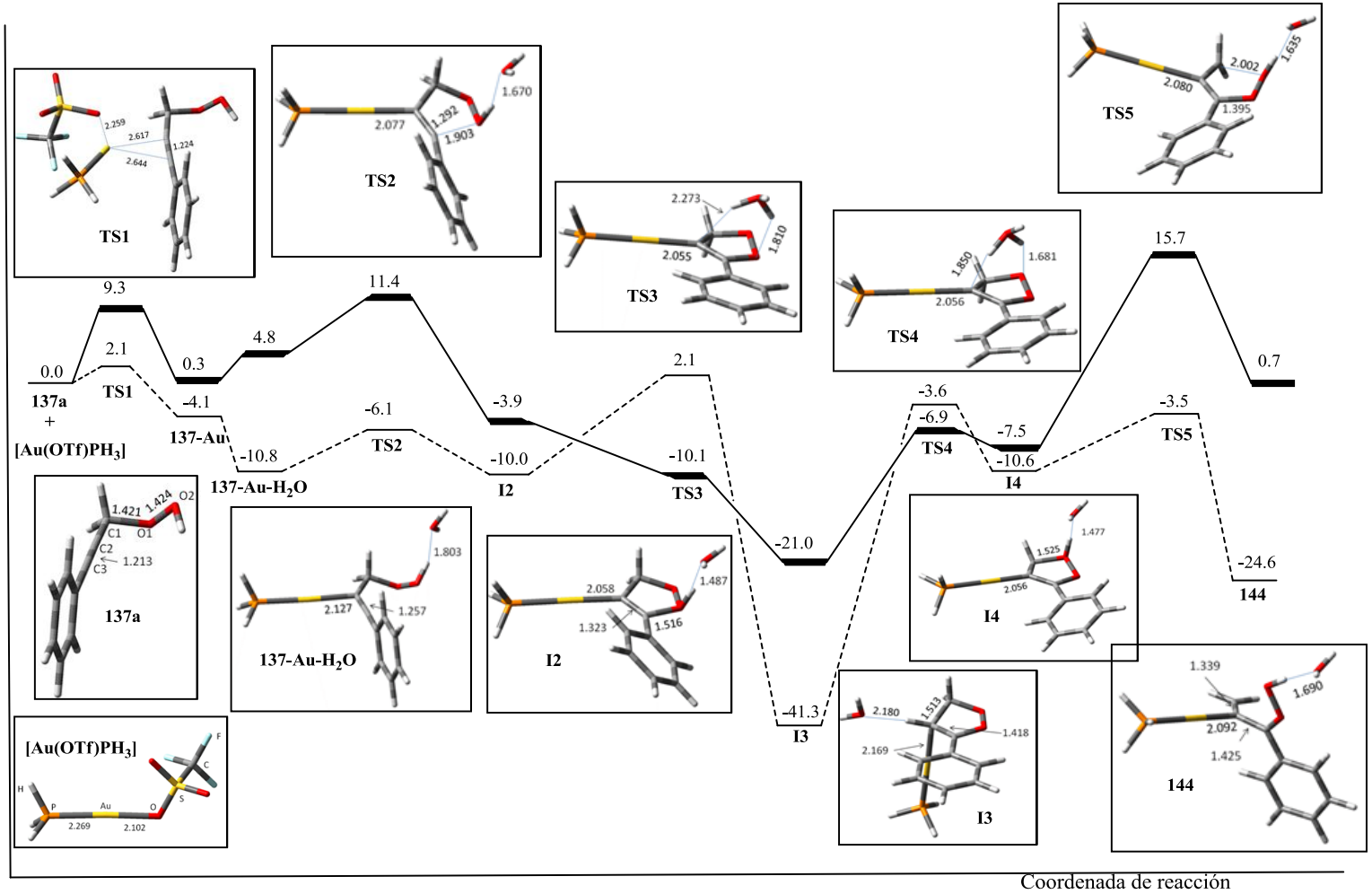
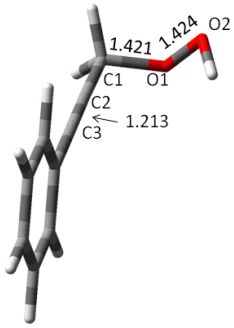
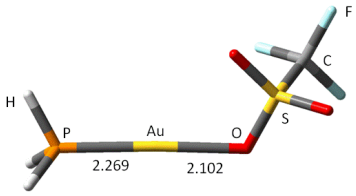


Figura III.11 Perfiles de energía electrónica en fase gas (línea discontinua) y energía de Gibbs en disolución de CH_2Cl_2 (línea continua) obtenidos para las dos primeras etapas de la reacción catalizada por oro del hidroperóxido **137a** en el nivel teórico M06/6-31++G(d,p) (LANL2DZ + f para el Au). Todas las energías están referidas a los reactivos: hidroperóxido propargílico **137a** + [Au(OTf)PH_3]

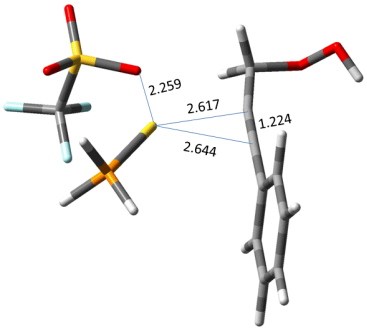
La investigación computacional se llevó a cabo con la especie simplificada de $AuPH_3^+$ para mimetizar al catalizador $Au(OTf)PPh_3$ utilizado experimentalmente. Además, se ha considerado como alcohol nucleófilo el metanol y como hidroperóxido modelo el compuesto **137a**. Estas simplificaciones no solo minimizan el tiempo computacional sino que hacen posible hacer cálculos que implican al catalizador unido a los reactivos alquínicos sin cambios significativos en los resultados teóricos obtenidos. En particular, hay dos estudios teóricos recientes sobre reacciones catalizadas por un complejo de fosfina-Au(I) que prueban la adecuación de utilizar la especie $AuPH_3^+$ en los cálculos.[539]



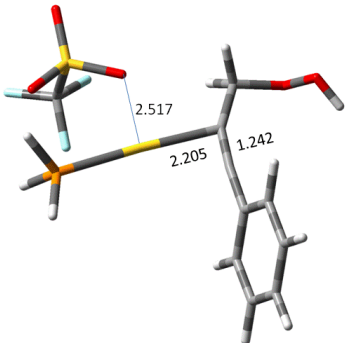
Hidroperóxido propargílico



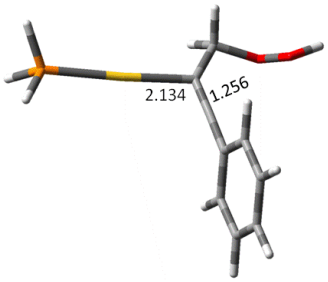
Catalizador de Au(I)



TS1



137-Au



137-Au (sin TfO^-)

Figura III.12. Geometrías de las estructuras críticas a lo largo de la primera etapa de reacción optimizadas a M06/6-31++G8d,p) (con pseudopotencial LANL2DZ + un conjunto de funciones f para el Au)

539 Para la adición de agua y metanol a propino, véase: (a) C. M Krauter, A. S. K. Hashmi, M. Pernpointner, *ChemCatChem.* **2010**, *2*, 1226. Para la hidroaminación de 3-metil-1,3-pentadieno, véase: (b) G. Kovács, G. Ujaque, A. Lledós, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 853.

La primera etapa del proceso corresponde a la separación del grupo $Au(PH_3)^+$ del anión triflato y la unión de este catión al átomo de carbono C2 del hidroperóxido propargílico, con una barrera de energía de Gibbs de 9.3 kcal/mol (Figuras III.11, y III.12).[540] Los reactivos aislados y el intermedio **137-Au** podrían alcanzar fácilmente el equilibrio químico, pero, de hecho, éste está desplazado hacia el producto debido a la evolución posterior de **137-Au**. Los experimentos muestran que el uso de $AgSF_6$ o $AgBF_4$ en lugar de AgOTf apenas afecta al rendimiento del producto final. Se ha comprobado que el anión triflato no participa directamente en ninguno de los pasos de reacción restantes, así que se eliminó del sistema reactivo.

La segunda etapa de reacción implica la transposición 1,3 del grupo hidroperóxido. Tiene lugar con la asistencia directa de una molécula de agua del medio de reacción (Figuras III.11, III.13 y III.14). El trabajo de Hashmi y col. en la hidratación de alquinos catalizada por Au(I) ya mostró el papel relevante de las moléculas de agua del medio para reducir las barreras energéticas implicadas.[541] El intermedio **137-Au** experimenta una transformación en cuatro pasos: una ciclación intramolecular (**TS2 → I2**), una transferencia 1,3 de H desde O2 a C2 (**TS3 → I3**), una nueva transferencia 1,3 de H de C2 a O1 (**TS4 → I4**) y, finalmente, la apertura del ciclo (**TS5 → 144**). La estructura más estable en este tramo del mecanismo es el endoperóxido **I3**, cuya energía está 21.0 kcal/mol por debajo de la energía de los reactivos. Después de la apertura del anillo de 1,2-dioxolano, se forma el aleno **144**, y este paso de apertura del endoperóxido es el paso limitante de la velocidad en la etapa de transposición de OOH (Figuras III.13 y III.14).

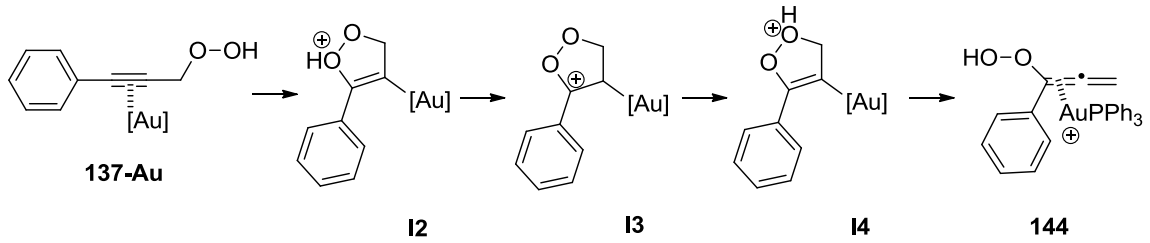


Figura III.13. Estructura de los intermedios de la segunda etapa de reacción

540 M. Pernpointner, A. S. K. Hashmi, *J. Chem. Theory Comput.* **2009**, *5,* 2717.

541 Véase referencia 539a.

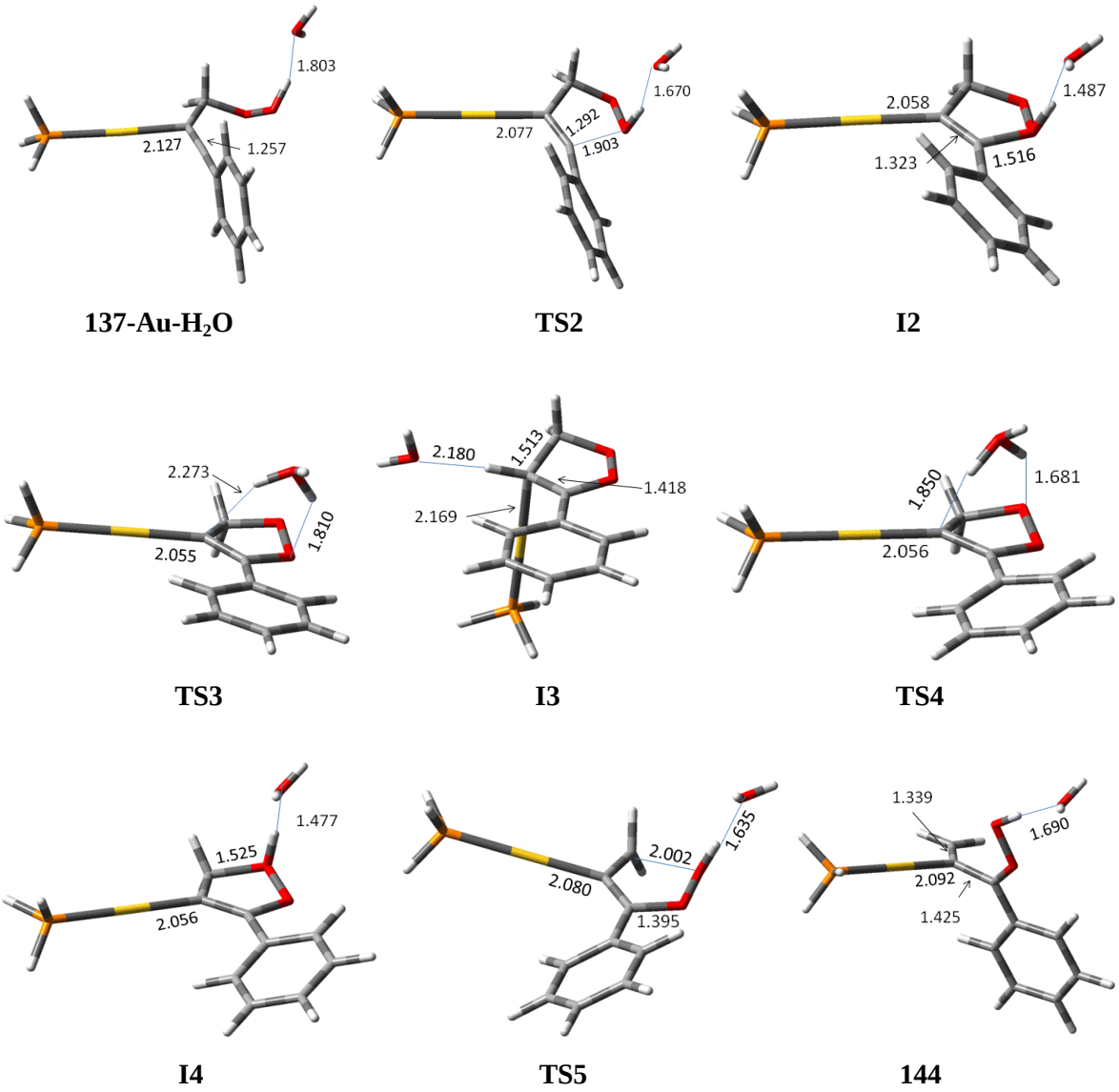


Figura III.14. Geometrías de las estructuras críticas a lo largo de la segunda etapa de reacción optimizadas a M06/6-31++G8d,p) (con pseudopotencial LANL2DZ + un conjunto de funciones f para el Au)

En la tercera etapa de reacción, se produce la adición de una molécula de agua al doble enlace C2–C3 del aleno **144**. Dado el papel tan relevante que juega el agua ambiental, se incluyó una cadena de tres moléculas de agua, con un extremo donando un grupo OH al carbono C3 y el otro donando un átomo de H a C2; ambos grupos se adicionan en caras perpendiculares. La barrera de energía de Gibbs relativa para la donación del OH es significativamente mayor (**TS6**, 13.1 kcal/mol por encima de los reactivos) que la barrera para la donación del H (**TS7**, 0.3 kcal/mol por debajo de los reactivos), lo que conduce al intermedio estable **145**, que es capaz de rotar alrededor del enlace sencillo C2–C3 (Figuras III.15 y III.16).

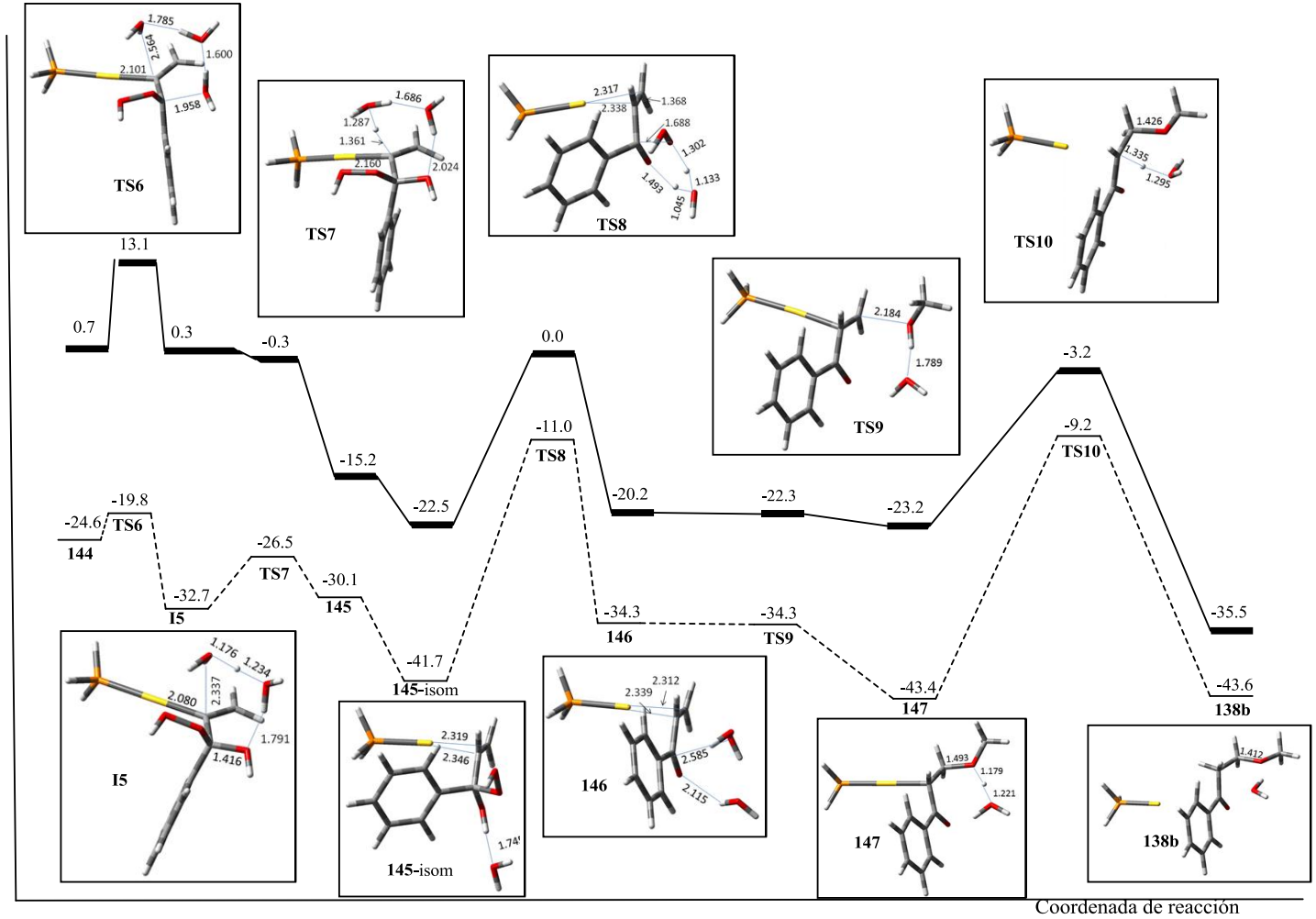


Figura III.15 Perfiles de energía electrónica en fase gas (línea discontinua) y energía de Gibbs en disolución de CH_2Cl_2 (línea continua) obtenidos para las tres últimas etapas de la reacción catalizada por oro del hidroperóxido **137a** en el nivel teórico M06/6-31++G(d,p) (LANL2DZ + f para el Au). Todas las energías están referidas a los reactivos: hidroperóxido propargílico **137a** + $[Au(OTf)PH_3]$

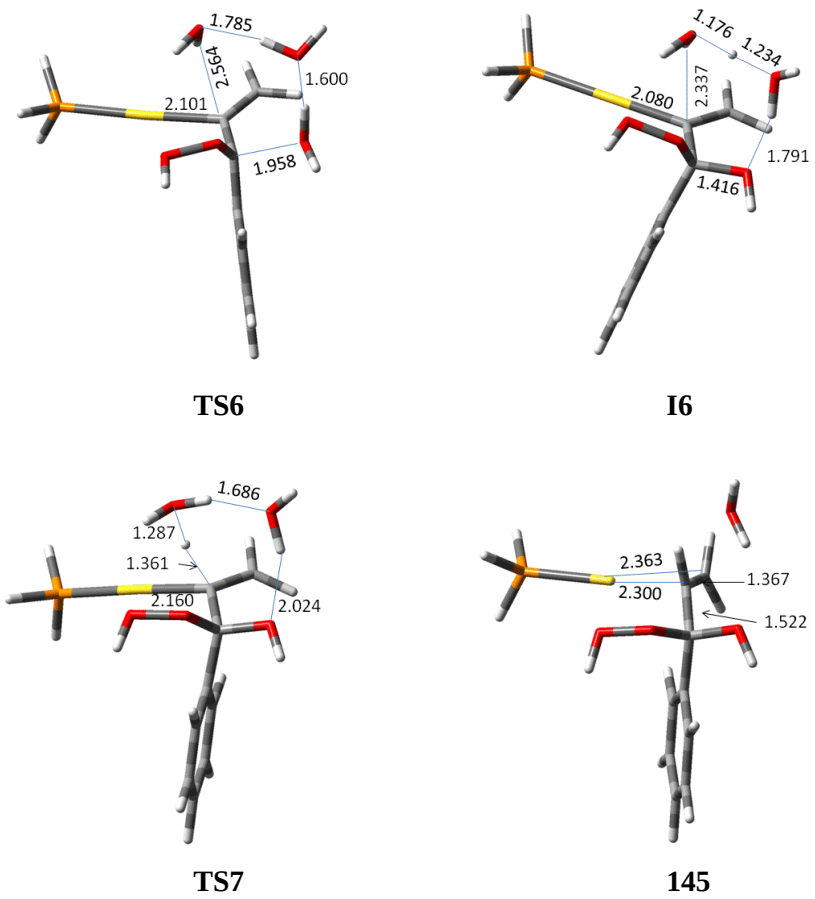
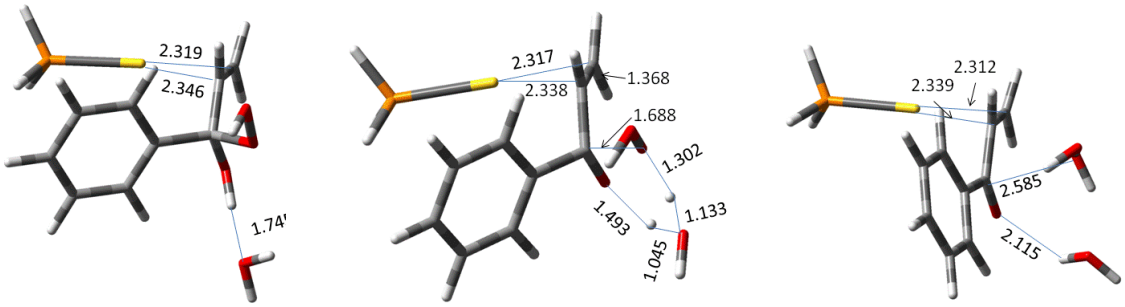


Figura III.16. Geometrías de las estructuras críticas a lo largo de la tercera etapa de reacción optimizadas a M06/6-31++G8d,p) (con pseudopotencial LANL2DZ + un conjunto de funciones f para el Au)

La cuarta etapa de reacción es la eliminación concertada de H_2O_2 desde C3 en el intermedio **145**, lo que da lugar a la cetona α,β-insaturada **146**. Una molécula de agua actúa como catalizador bifuncional, extrayendo el átomo de H desde el grupo OH en C3 y donando uno de sus átomos de H al fragmento OOH saliente (Figuras III.15 y III.17). Estos estudios de la tercera y cuarta etapa de reacción corroboran los experimentos de marcaje isotópico.

Experimentalmente, llevamos a cabo un ensayo para comprobar la presencia de H_2O_2 en el medio de reacción. La presencia de H_2O_2 puede detectarse de manera sencilla mediante una reacción redox con yoduro. Así, tras observar que se había consumido todo el hidroperóxido de partida se añadió yoduro potásico al medio de reacción y se observó que,

tras unos segundos, la mezcla adquiría un color marrón debido a la aparición de yodo molecular por reacción entre el peróxido de hidrógeno formado y el KI.



145-isom **TS8** **146**

Figura III.17. Geometrías de las estructuras críticas a lo largo de la cuarta etapa de reacción optimizadas a M06/6-31++G8d,p) (con pseudopotencial LANL2DZ + un conjunto de funciones f para el Au)

La isomerización de alcoholes propargílicos a compuestos carbonílicos α,β-insaturados se conoce como reordenamiento de Meyer–Schuster. Este proceso ya ha sido revisado en el apartado II.1.3 de la presente Memoria.[542] El mecanismo aquí estudiado desde los hidroperóxidos propargílicos **137** a las cetonas α,β-insaturadas intermedias **146**, se parece a un reordenamiento de Meyer–Schuster, pero la presencia y geometría características del grupo funcional OOH permiten que suceda un nuevo mecanismo, que no puede aplicarse a alcoholes propargílicos.

Por último, la quinta etapa de reacción corresponde a la adición de una molécula de alcohol, en el caso considerado metanol, al enlace C1–C2 del intermedio **146** (Figuras III.15 y III.18). De forma análoga al agua, la adición de metanol sucede en dos pasos: uno para la unión del grupo RO (**TS9** → **147**) y formación del intermedio **147**, que prácticamente no tiene barrera energética relativa desde el intermedio precedente, y un último paso de adición de un átomo de H (**TS10** → **138b**), que permite la formación de la β-alcoxicetona **138b**.

542 Para algunos ejemplos de reordenamiento de Meyer–Schuster catalizados por Au, véase referencia 396.

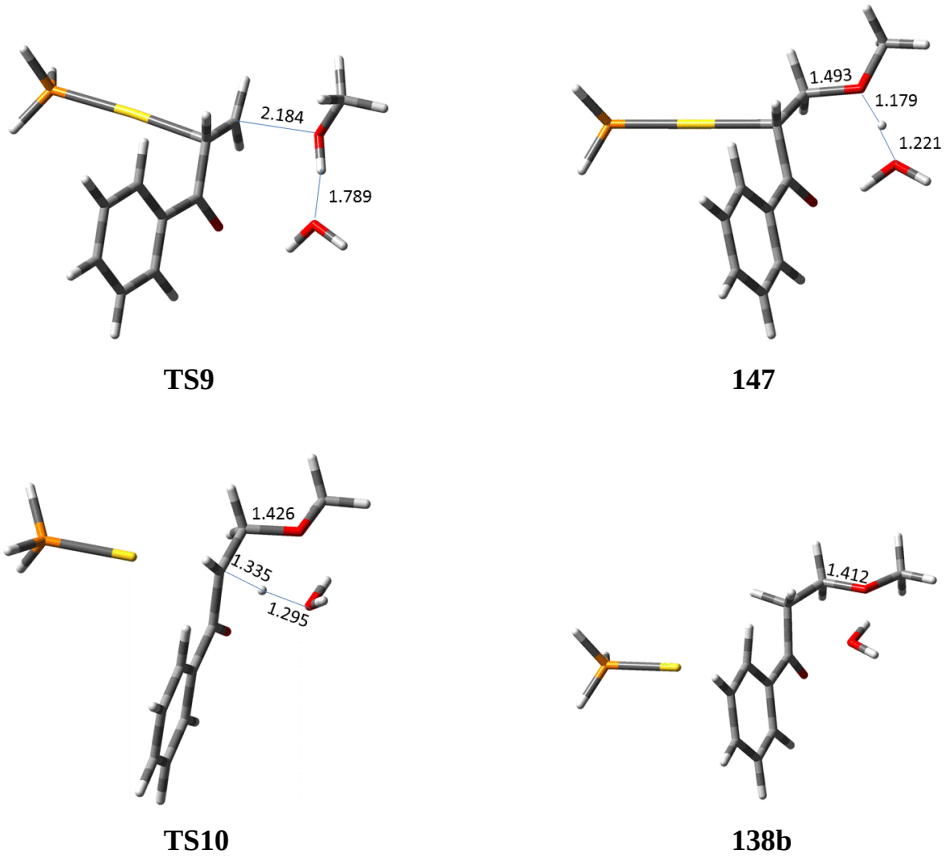
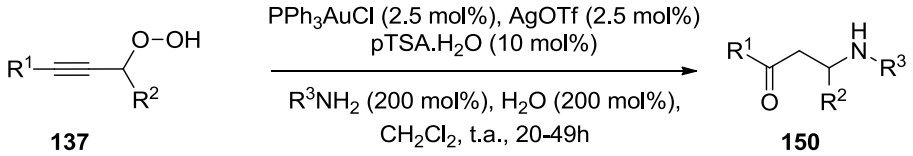


Figura III.18. Geometrías de las estructuras críticas a lo largo de la cuarta etapa de reacción optimizadas a M06/6-31++G8d,p) (con pseudopotencial LANL2DZ + un conjunto de funciones f para el Au)

III.2.5. PROCESO TÁNDEM REAGRUPAMIENTO/HIDROAMINACIÓN

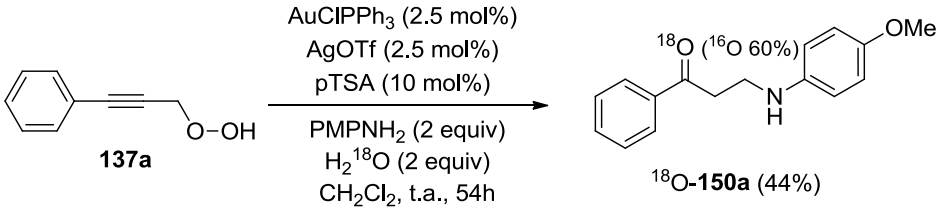
En vista de los resultados obtenidos con nucleófilos oxigenados y carbonados, el siguiente paso fue extender el proceso a nucleófilos nitrogenados. Para ello, se ensayó la reacción de los hidroperóxidos propargílicos **137**, en las condiciones optimizadas para alcoholes alifáticos, con diferentes aminas aromáticas y se obtuvieron como productos las β-aminocetonas **150** (Tabla III.6). Esto concordaba con la reactividad observada hasta el momento en los hidroperóxidos propargílicos.

Tabla III.7. Reacción catalizada por oro de hidroperóxidos propargílicos con aminas



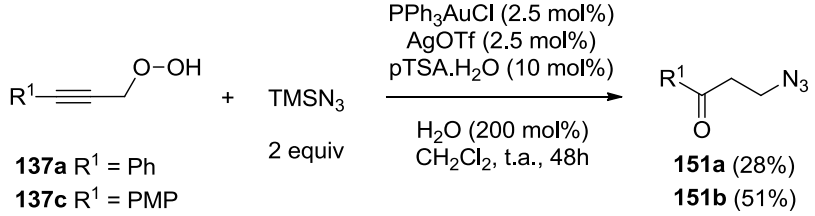
Hidroperóxido	R^1	R^2	Amina	Compuesto	Rto.
137a		H	MeO	**150a**	59%
137a		H	Br	**150b**	80%
137b	Br	H	MeO	**150c**	41%
137b	Br	H	Br	**150d**	85%
137c	MeO	H	Br	**150e**	89%
137c	MeO	H	OMe, MeO	**150f**	42%
137f		Me	Br	**150g**	52%

Se llevó a cabo un experimento de marcaje isotópico para comprobar si el mecanismo no había cambiado y también se obtenía la cetona β-funcionalizada final marcada en el oxígeno carbonílico. Para ello, se realizó la reacción con agua marcada en el oxígeno ($H_2{}^{18}O$) del hidroperóxido **137a** con *p*-anisidina y se obtuvo la cetona β-funcionalizada esperada, marcada en un 40% (Esquema III.43).



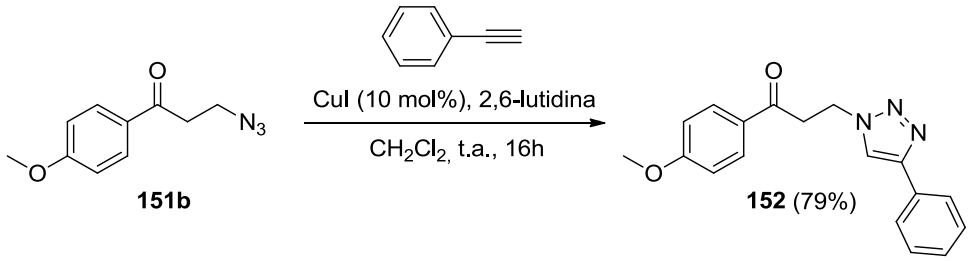
Esquema III.43

Por otro lado, se llevaron a cabo algunos ensayos utilizando azida como nucleófilo.[543] La reacción entre trimetilsililazida y los hidroperóxidos propargílicos **137** generó las β-azidocetonas **151** (Esquema III.44).



Esquema III.44

Con el fin de demostrar la utilidad de estas azidas obtenidas, sometimos a la β-azidocetona **151b** a una reacción de cicloadición 1,3-dipolar de Huisgen. De esta manera se consiguió la síntesis del 1,4-triazol **152** con buen rendimiento (Esquema III.45).[544]



Esquema III.45

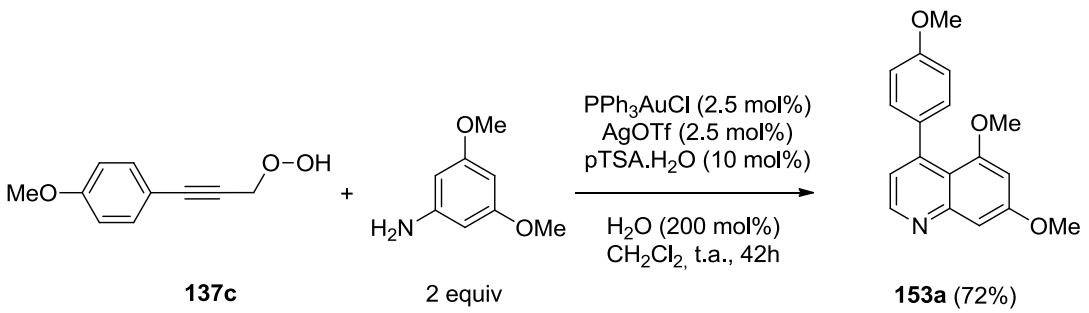
III.2.6. PROCESO TÁNDEM REAGRUPAMIENTO/HIDROAMINACIÓN/ CICLACIÓN

Continuando con el desarrollo de esta metodología nos planteamos si sería posible dar un paso más en el proceso y sintetizar quinolinas a partir de los hidroperóxidos utilizando aminas aromáticas activadas. Para ello, escogimos la 3,5-dimetoxianilina y probamos su reacción con el hidroperóxido **137c** en las condiciones previamente optimizadas. De esta manera se consiguió la síntesis de la quinolina **153a** con buen rendimiento (Esquema III.46).

---

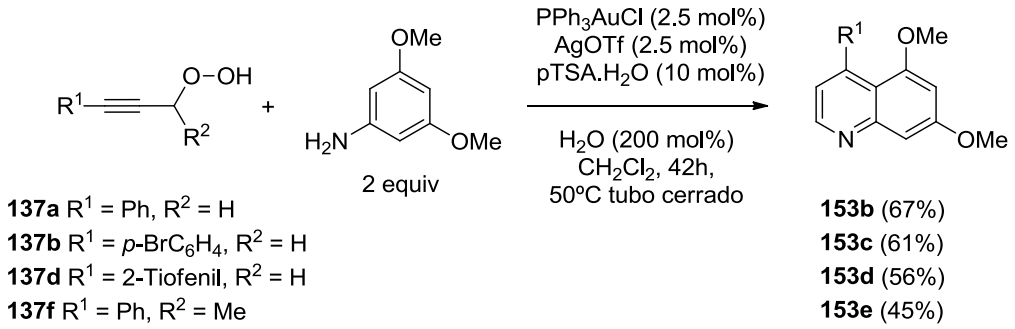
543 Para una revisión sobre la importancia de las azidas orgánicas, véase: (a) H. Tanimoto, K. Kakiuchi, *Nat. Prod. Commun*. **2013**, *8*, 1021; (b) S. Bräse, C. Gil, K. Knepper, V. Zimmermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5188.

544 Para algunas revisiones sobre la cicloadición de Huisgen, véanse: (a) E. Lallana, R. Riguera, E. Fernandez-Megia, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8794; (b) F. Amblard, J. H. Cho, R. F. Schinazi, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 4209; (c) J.-F. Lutz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1018.



Esquema III.46

Intentamos extender esta reacción a otros hidroperóxidos, pero desafortunadamente los rendimientos no eran buenos dado que la reacción no se completaba. Sin embargo, al llevar a cabo la reacción a 50ºC en tubo cerrado se consiguió solventar este problema y las quinolinas **153** se obtuvieron con rendimientos razonables y en un menor tiempo de reacción (Esquema III.47). Por ejemplo, en el caso de la quinolina **153b** la calefacción consiguió aumentar el rendimiento de un 33% a un 67%.



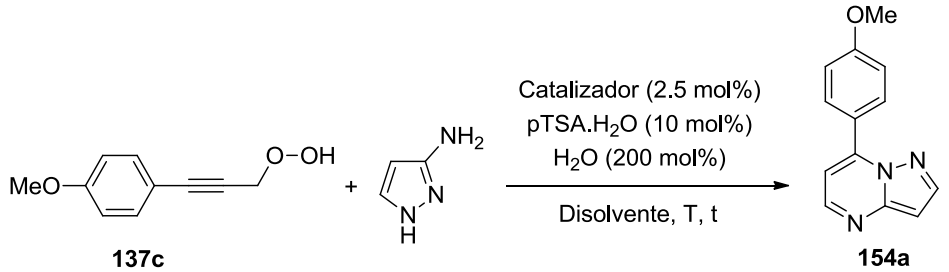
Esquema III.47

En este caso la combinación del catalizador de oro con un ácido de Brønsted conduce a una activación dual de la alquenil-cetona latente. El proceso puede verse como una conversión *in situ* de las cetonas α,β-insaturadas intermedias en las quinolinas. Cabe destacar que una ventaja de este procedimiento es que no es necesario manejar las vinil-cetonas, que suelen ser tóxicas, volátiles y con gran tendencia a la polimerización.

En vista de los resultados obtenidos decidimos extender la reacción a otras aminas aromáticas activadas y escogimos como sustrato modelo el 3-aminopirazol. La reacción a 50ºC en tubo cerrado del hidroperóxido **137c** con esta amina en las condiciones previamente utilizadas permitió la obtención de la pirazolo[1,5-*a*]pirimidina **154a** con un 72% de rendimiento. Sin embargo, fue necesario un tiempo considerable de reacción (384h). Para mejorar este tiempo de reacción decidimos probar la irradiación con microondas, ya que

este protocolo ha demostrado ser de utilidad en Síntesis Orgánica.[545] Así, cuando el hidroperóxido propargílico **137c** se trató junto con el 3-aminopirazol y el catalizador de oro [Au(OTf)PPh_3] en 1,2-dicloroetano (DCE) a 120ºC y utilizando la irradiación con microondas durante 2.5h se consiguió obtener el producto **154a** con un 76% de rendimiento. Además, se ensayaron otras sales de Au(I) y Ag(I) para ver si mejoraban el rendimiento del proceso, pero las mejores condiciones resultaron ser las previamente utilizadas (Tabla III.7). Cabe destacar que cuando se utilizó el catalizador de [IPrAuCl] se observó una descomposición apreciable del hidroperóxido de partida en el correspondiente alcohol propargílico.

Tabla III.7. Optimización de la reacción entre el hidroperóxido **137c** y el 3-aminopirazol

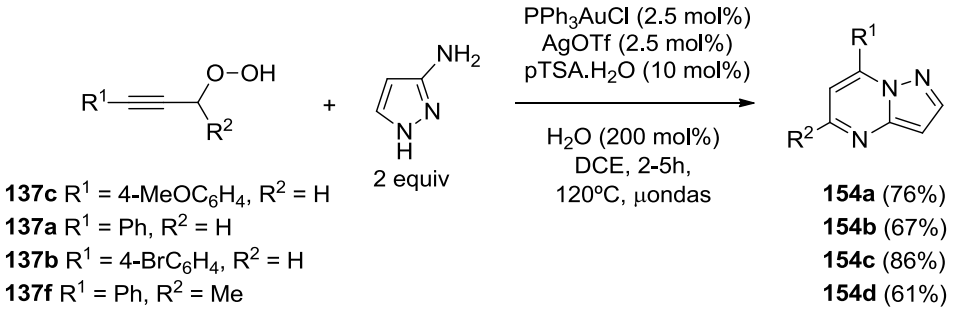


Catalizador	Temperatura	Tiempo	Disolvente	Rto.[a]
[AuClPPh$_3$]/AgOTf	50ºC/tubo cerrado	384h	CH_2Cl_2	72%
[AuClPPh$_3$]/AgOTf	120ºC/microondas	2.5h	DCE	76%
[AuClPPh$_3$]/AgSbF$_6$	120ºC/microondas	2.5h	DCE	70%
[AuClPPh$_3$]/AgBF$_4$	120ºC/microondas	3h	DCE	65%
[AuClPPh$_3$]/AgNTf$_2$	120ºC/microondas	2.5h	DCE	68%
[AuClIPr]/AgOTf	120ºC/microondas	4h	DCE	51%[b]
[AuClIPr]/AgSbF$_6$	120ºC/microondas	2.5h	DCE	65%[b]
[AuClPPh$_3$]/AgOTf	100ºC/microondas	5h	DCE	35%[c]
--	120ºC/microondas	12h	DCE	--%[d]

[a] Rendimiento de los productos aislados
[b] Se observó cierta descomposición del hidroperóxido de partida
[c] La reacción no se completó
[d] La reacción sin el catalizador de oro no evolucionó

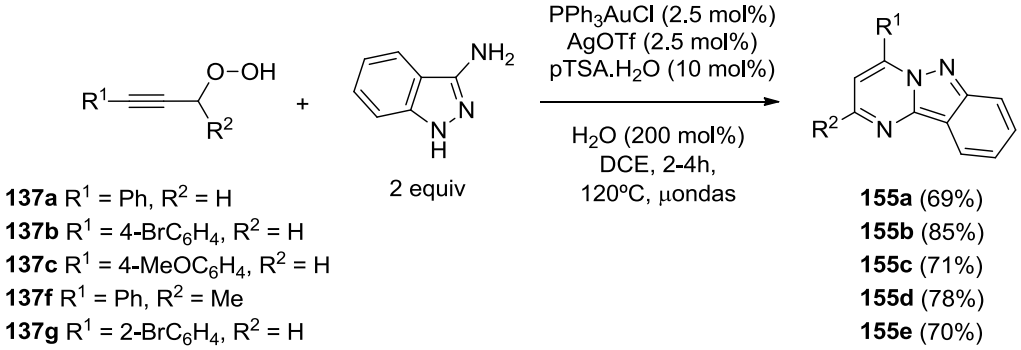
545 (a) O. Kappe, B. Pieber, D. Dallinger, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1088; (b) *Microwaves in Organic Synthesis*, A. de la Hoz, A. Loupy, Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, **2012**, 3rd ed

La reacción de formación de pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas **154** bajo irradiación con microondas se ensayó sobre otros hidroperóxidos propargílicos diferentemente sustituidos, obteniéndose los biciclos **154** con buenos rendimientos (Esquema III.48).



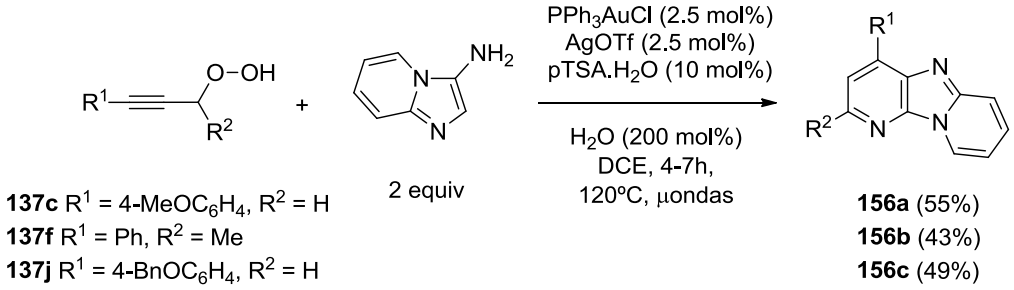
Esquema III.48

Esta secuencia tándem es aplicable al benzoderivado del 3-aminopirazol, el 3-amino-1*H*-indazol. La reacción de los hidroperóxidos con esta amina permitió la síntesis de los derivados de pirimido[1,2-*b*]indazol **155** con buen rendimiento (Esquema III.49)



Esquema III.49

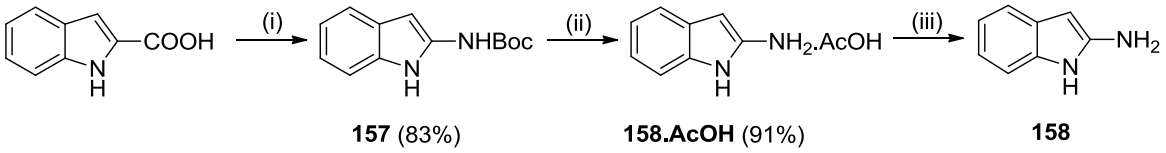
Igualmente, el uso de otra amina similar, la 3-aminoimidazo[1,2-*a*]piridina, dio lugar a la formación de los derivados de dipirido[1,2-*a*:3',2'-*d*]imidazol **156** como únicos productos de reacción (Esquema III.50).



Esquema III.50

Como ya se ha comentado anteriormente el esqueleto de indol se encuentra presente en un gran número de productos naturales y sintéticos de importancia biológica.[546] Por ello, decidimos tratar de aplicar esta metodología a la síntesis de derivados tricíclicos de indol partiendo del 2-aminoindol.

En primer lugar fue necesario preparar el 2-aminoindol, que se obtuvo a partir del ácido 1*H*-indol-2-carboxilico en dos pasos, una primera etapa consistente en un reordenamiento de Curtius con DPPA (difenilfosforil azida) y una segunda etapa de hidrólisis para la desprotección del grupo Boc.[547] Así se obtuvo la sal **158**.AcOH, que fue necesario neutralizar previamente a su utilización en la reacción catalizada por oro, por una simple extracción con base (Esquema III.51).



(i) DPPA, Et_3N, THF, 0ºC-t.a., 48h, después *t*BuOH, Δ, 5h; (ii) AcOH, H_2O, 80ºC, 1h; (iii) Lavado con NH_4OH

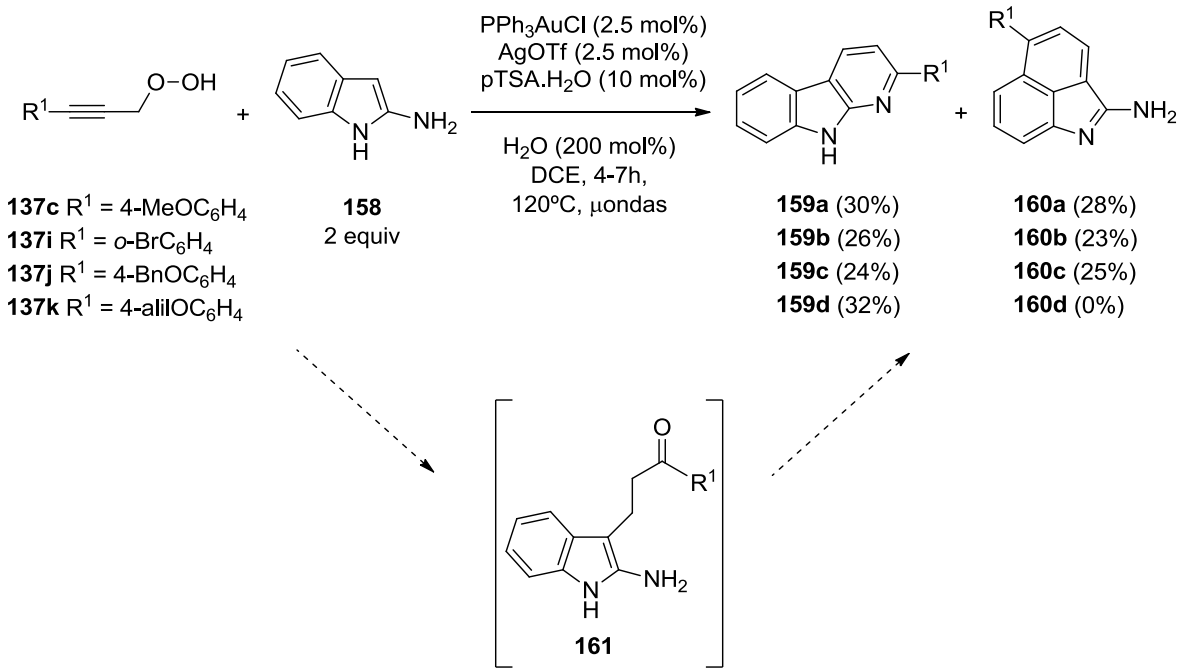
Esquema III.51

Sorprendentemente, al llevar a cabo la reacción de los hidroperóxidos propargílicos **137** y el 2-aminoindol **158** con el catalizador de oro, a 120ºC con irradiación con microondas, se obtuvo una mezcla de compuestos separables por cromatografía en columna, por un lado las α-carbolinas **159** y por otro las benzo[*cd*]indolil-2-aminas **160**. Esta mezcla de compuestos se observó en todos los casos ensayados excepto en el caso del hidroperóxido **137j**, en el que se detectó la presencia del triciclo **160d** en el espectro de ^{1}H-RMN del crudo de reacción, pero este descompuso al realizar la separación cromatográfica (Esquema III.52). La reactividad es diferente respecto a los casos anteriores ya que la posición nucleófila reactiva no es el nitrógeno amínico sino el carbono C3 del indol. Es esta posición la que captura la cetona α,β-insaturada intermedia e impide que se produzca el proceso aza-Michael observado con las otras aminas aromáticas. Así, la formación de los productos **159** y **160** podría explicarse por una reacción de tipo Friedel–Crafts desde la cetona α,β-insaturada intermedia y el 2-aminoindol, que generaría las cetonas β-funcionalizadas **161**. Una amino- o carbociclación final conduciría a los productos **159** o **160**, respectivamente.

---

546 Véase referencia 279.

547 (a) G. Xu, L. Zheng, Q. Dang, X. Bai, *Synthesis*, **2013**, *45*, 743; (b) S. Hibino, E. Sugino, T. Kuwada, N. Ogura, K. Sato, T. Choshi, *J. Org. Chem*. **1992**, *57*, 5917.

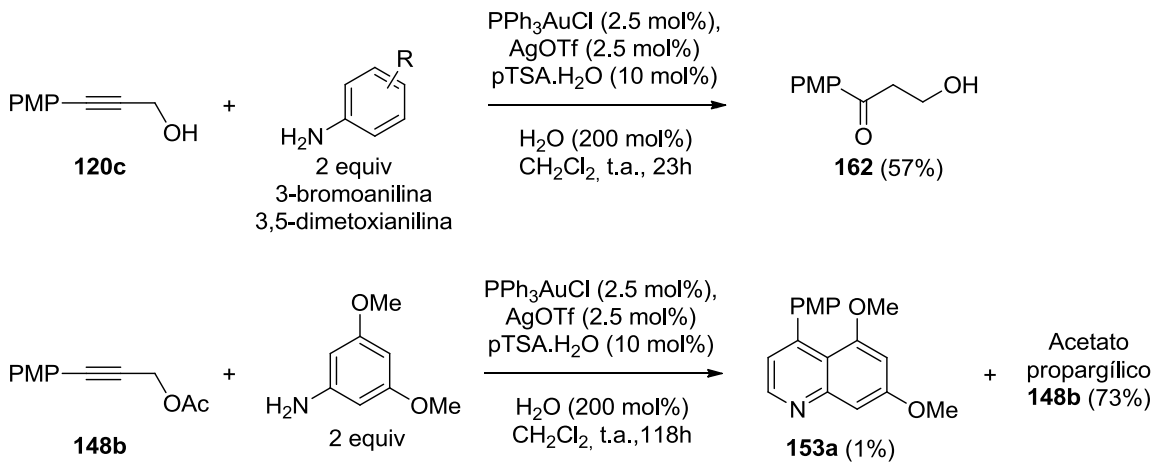


Esquema III.52

Aunque la selectividad de este proceso es muy pobre y los intentos para mejorarla fueron en vano, cabe destacar que ambos policiclos **159** y **160** son fácilmente separables por cromatografía en columna. Así, esta metodología proporciona acceso a dos estructuras indólicas diferentes.

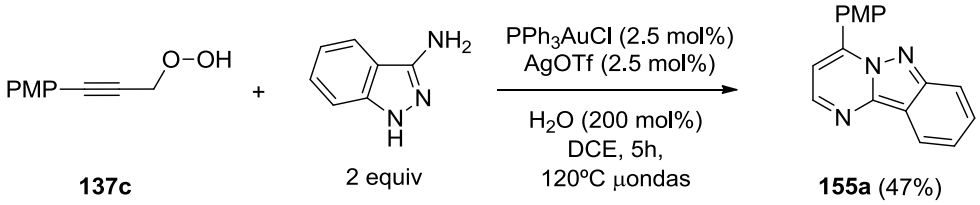
Para tener más información sobre el mecanismo de la reacción se llevaron a cabo algunos ensayos. En primer lugar parece claro que las reacciones de formación de los policiclos nitrogenados **153-156** transcurren a través de las β-aminocetonas correspondientes, como demuestra el hecho de que se formen los aductos aza-Michael **150** cuando la reacción se lleva a cabo partiendo de aminas aromáticas no activadas.

De nuevo, para comprobar el papel del grupo hidroperóxido en el proceso se llevaron a cabo experimentos de control sobre los correspondientes alcohol y acetato propargílicos. Estos se hicieron reaccionar con la 3,5-dimetoxianilina en las condiciones optimizadas para el caso de los hidroperóxidos. La reacción del alcohol propargílico evolucionó únicamente hacia la β-hidroxicetona **162**, incluso en la reacción con 3-bromoanilina. En cambio, en la reacción del acetato propargílico si se observó la formación de una pequeña cantidad de la quinolina correspondiente, aunque tras un tiempo considerable de reacción se recuperó mayoritariamente el acetato propargílico sin reaccionar (Esquema III.53). Estos experimentos demuestran que la presencia del hidroperóxido es necesaria, por lo que la reacción debe transcurrir a través de un mecanismo no aplicable a alcoholes o acetatos propargílicos.



Esquema III.53

Por último, se realizó un experimento para comprobar el papel del ácido de Brønsted. La reacción en las condiciones optimizadas del hidroperóxido propargílico **137c** con el 3-amino-1*H*-indazol en presencia de las sales de oro y plata, con agua y en dicloroetano a 120ºC con irradiación de microondas, pero sin adicionar el ácido *p*-toluensulfónico, condujo al azaciclo aromático **155a** con un 47% de rendimiento y en 5h de reacción (Esquema III.54). Este resultado sugiere que la presencia del pTSA no es necesaria para que se dé la reacción, sin embargo, el mayor tiempo de reacción (de 2.5 a 5h) y el menor rendimiento (de 71 a 47%) podrían indicar que el ácido de Brønsted actúa como co-catalizador de la reacción. De hecho, las sales de oro pueden hidrolizarse en presencia de agua y son una posible fuente de protones catalíticos,[548] lo que podría explicar que la reacción ocurra incluso sin la presencia del pTSA.

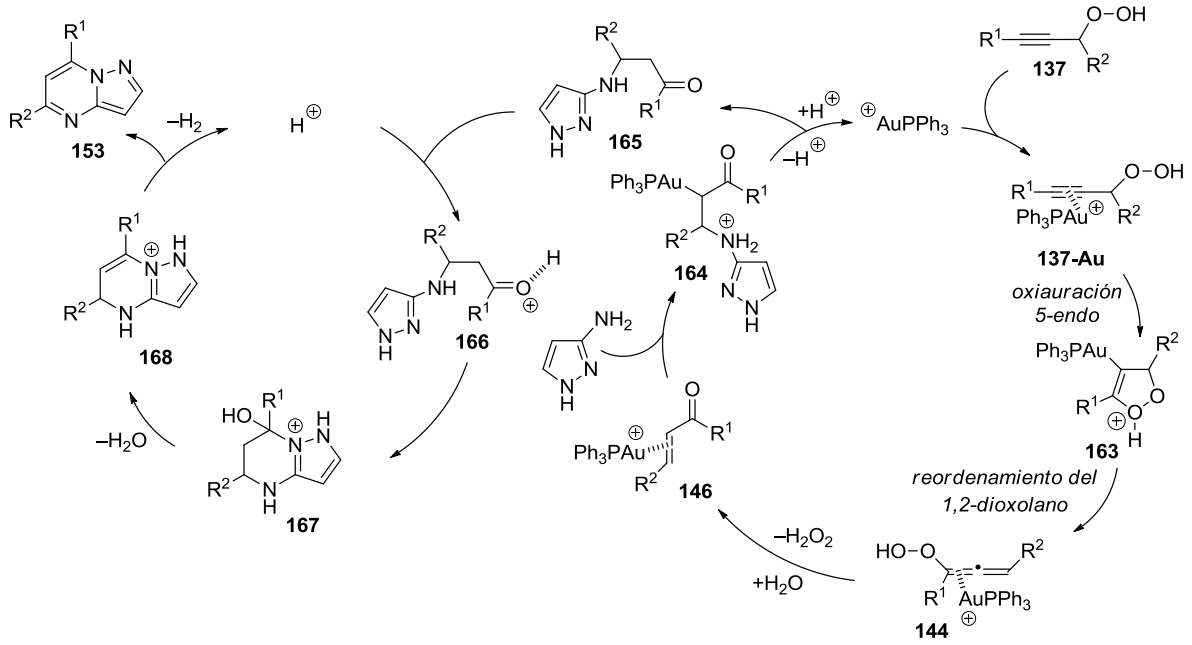


Esquema III.54

Un posible mecanismo para la formación de los azaciclos fusionados **153-156** desde los hidroperóxidos propargílicos **137** mediante un proceso co-catalizado por oro y ácido se recoge en el Esquema III.55. El mecanismo se muestra únicamente para el caso de la reacción entre los hidroperóxidos **137** y el 3-aminopirazol para la obtención de las pirazolo[1,5-*a*]pirimidinas **153**, pero es extensible al resto de azaciclos. La reacción podría

548 (a) Véase referencia 278; (b) J. R. Cabrero-Antonino, A. Leyva-Pérez, A. Corma, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 8627.

explicarse como una catálisis cooperativa en la que la sal de Au(I) actuaría sobre el grupo alquino (Esquema III.55, parte derecha del ciclo) y el ácido de Brønsted actuaría por activación del intermedio aminocetónico (Esquema III.55, parte izquierda del ciclo).



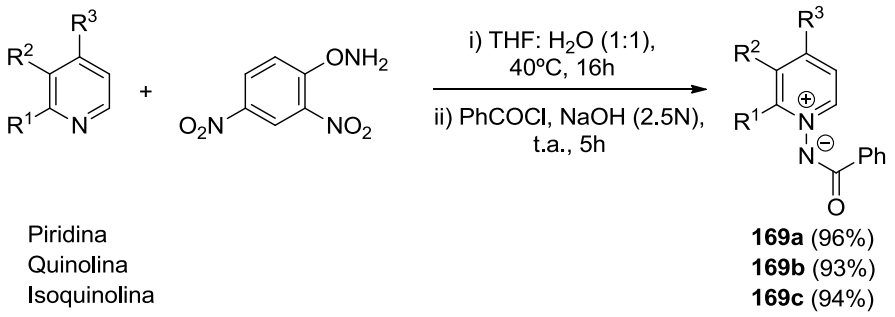
Esquema III.55

Como puede observarse el primer ciclo catalítico es similar al representado en el Esquema III.36. Sin embargo en este caso, al haber otra posición nucleófila en el intermedio **165** se produce un segundo ataque nucleófilo de esta posición al grupo carbonilo, que además es más deficiente en electrones por la coordinación con los protones ácidos del medio. Así se genera la especie intermedia **167**, que por deshidratación y aromatización, genera los azaciclos aromáticos **153** y regenera el catalizador ácido.

III.2.7. PROCESO TÁNDEM REAGRUPAMIENTO/CICLOADICIÓN [3+2]

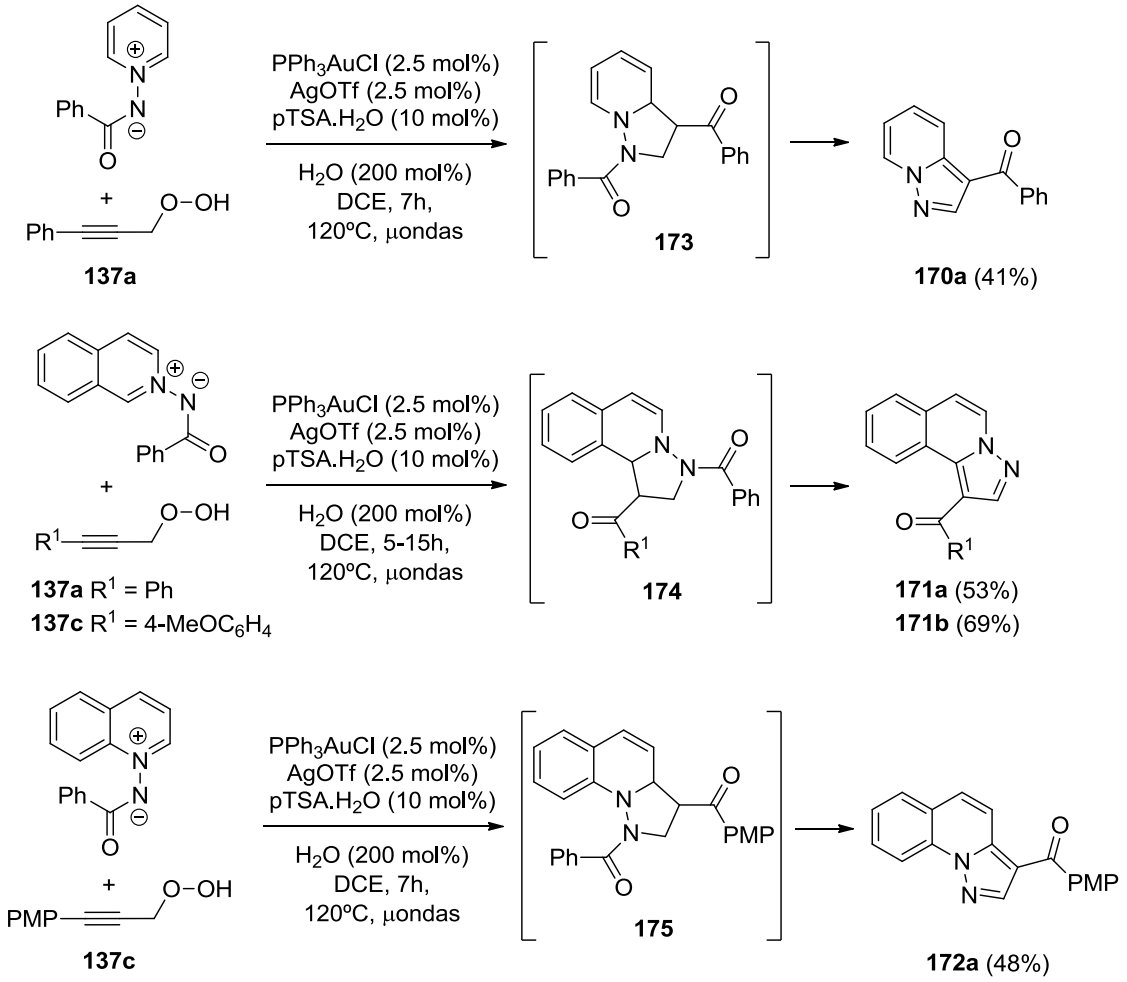
Finalmente, nos planteamos aplicar nuestra metodología a la reacción de hidroperóxidos con otro tipo de sustratos y, para ello, preparamos diferentes iluros de *N*-benzoiliminopiridinio. Estos iluros **169** se sintetizaron por reacción de la piridina o benzopiridina correspondiente con la *O*-(2,4-dinitrofenil)hidroxilamina y posterior reacción de la sal de *N*-aminopiridina con cloruro de benzoilo (Esquema III.56).[549]

549 (a) J. J. Mousseau, J. A. Bull, C. L. Ladd, A. Fortier, D. S. Roman, A. B. Charette, *J. Org. Chem*. **2011**, *76*, 8243; (b) *C.* Legault, A. B. Charette, *J. Org. Chem*. **2003**, *68*, 7119.



Esquema III.56

En las condiciones optimizadas anteriormente, la reacción catalizada por oro, a 120ºC con irradiación de microondas, evolucionó hacía la formación de diferentes derivados de pirazolo[1,5-*a*]piridina (Esquema III.57).[550] Los productos **170-172** se obtuvieron como únicos isómeros y su estructura se asignó por ^{1}H- y ^{13}C-RMN.



Esquema III.57

550 Para una revisión sobre productos naturales que contienen enlaces N–N, véase: L. M. Blair, J. Sperry, *J. Nat. Prod*. **2013**, *76*, 794.

La transformación de los hidroperóxidos **137** en los heterociclos fusionados de pirazol consistiría en una cicloadición 1,3-dipolar regioselectiva donde la cetona α,β-insaturada formada a partir del hidroperóxido actuaría como dipolarófilo para formar los intermedios **173-175**. En las condiciones de la reacción, estos intermedios evolucionarían hacía los pirazoles fusionados **170-172** a través de una desbenzoilación y posterior aromatización.

En conclusión, en el presente estudio se ha demostrado que los hidroperóxidos propargílicos son sustratos muy útiles en Síntesis para la preparación de estructuras muy variadas, desde diferentes cetonas β-funcionalizadas a diferentes compuestos policíclicos aromáticos nitrogenados. Estas transformaciones ocurren a través de un reordenamiento del hidroperóxido a una cetona α,β-insaturada seguida de una reacción de Michael y, en el caso de los azaciclos, de una ciclación final catalizada por ácido.

II.3. PARTE EXPERIMENTAL

III.3.1. TÉCNICAS GENERALES

Preparación de la disolución de $H_2O_2.Et_2O$: [551] Se extraen 33.3 ml de H_2O_2 al 30% en agua con 20 ml de éter etílico. La fase orgánica se separa, se seca con $MgSO_4$ y se filtra. La concentración de la disolución etérea de H_2O_2 es aproximadamente 5M, lo cual se comprobó mediante una valoración con $KMnO_4$.[552]

Características de los hidroperóxidos propargílicos: Los peróxidos orgánicos son compuestos potencialmente peligrosos y deben ser tratados con cuidado. Se llevaron a cabo varios experimentos sobre estos compuestos para comprobar su estabilidad.

- Disoluciones 0.1M (aproximadamente 30 mg) en tolueno pueden ser calentadas a reflujo durante varias horas sin observar explosión.
- 10 mg del hidroperóxido **137a** sin disolver se calentaron a 250ºC observándose al final la descomposición del producto, pero no explosión.
- Los hidroperóxidos pueden mantenerse bajo luz fuerte sin observar descomposición ni explosión.
- Rascar los hidroperóxidos con una espátula metálica no les afecta.

Precauciones: Las disoluciones de peróxido de hidrogeno en disolventes orgánicos son potencialmente explosivas. Por ese motivo, deben prepararse en pequeña escala y no ser almacenadas. La disolución sobrante debe ser cuidadosamente neutralizada con una disolución acuosa saturada de bisulfito sódico. Además, al manejar estos compuestos debe evitarse su exposición al calor, a la luz o a los metales y deben utilizarse las protecciones corporales adecuadas, así como llevar a cabo las reacciones tras una mampara protectora.[553]

---

551 (a) J. R. Harris, S. R. Waetzig, K. A. Woerpel, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3290; (b) I. Saito, R. Nagata, K. Yuba, T. Matsuura, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 1737.

552 *Standard Methods of Chemical Analysis*, F. J. Welcher, Ed., Vol. 2, part B, 6th edn., Van Nostrand Reinhold, New York, **1983**, p. 1328.

553 (a) E. S. Shanley, In *Organic Peroxides*; D. Swern, Ed.; Wiley-Interscience: New York, **1970**, pp. 341-369; (b) P. Patnaik, *A Comprehensive Guide to the Hazardous Properties of Chemical Substances*; Van Nostrand Reinhold: New York, **1992**; (c) "Peroxides and Peroxide Compounds, Organic Peroxides" en *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology*; J. Sánchez, T. N. Myers, Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, **2000**.

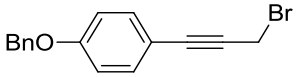
III.3.2. SÍNTESIS DE LOS BROMUROS PROPARGÍLICOS 121

Los bromuros propargílicos **121c-i** se prepararon a partir del alcohol propargílico, de 2-butino-1,4-diol o de 4-fenil-3-butin-2-ol siguiendo procedimientos descritos en la literatura.[554]

Los bromuros propargílicos **121j-k** se sintetizaron a partir de los correspondientes alcoholes propargílicos, que a su vez se prepararon siguiendo procedimientos descritos en la literatura.[555]

A una disolución del alcohol propargílico correspondiente (1 mmol) y CBr_4 (1.2 mmol) en diclorometano anhidro (10 ml) se añadió PPh_3 (1.2 mmol) a 0ºC y en atmósfera de argón. La reacción se agitó a temperatura ambiente hasta desaparición del material de partida (c.c.f.). Cuando la reacción terminó, se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos/AcOEt 6:1).

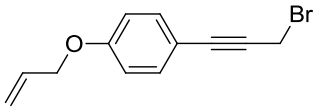
Bromuro propargílico 121j



A partir de 137 mg (0.6 mmol) del alcohol se obtuvieron 139 mg (77%) del compuesto **121j** como un aceite amarillento.

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	4.18 (s, 2H, CH_2), 5.08 (s, 2H, OCH_2), 6.93 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz, Ph), 7.39 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, Ph), 7.41 (m, 5H, Ph).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	159.2 (OC^{4ario}), 136.4 (C^{4ario}), 133.4 (2CH Ar), 128.6 (2CH Ph), 128.1 (CH Ph), 127.4 (2CH Ph), 114.9 (2CH Ar), 114.4 (C^{4ario}), 86.8 (≡C), 83.0 (≡C), 70.0 (OCH_2), 15.8 (CH_2).

Bromuro propargílico 121k



A partir de 110 mg (0.58 mmol) del alcohol se obtuvieron 140.3 mg (96%) del compuesto **121k** como un aceite amarillento.

554 (a) Véanse referencias 325 y 422, (b) X. Zhang, T. Yao, M. A. Campo, R. C. Larock, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 1177.

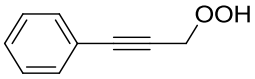
555 (a) M. Jacubert, O. Provot, J.-F. Peyrat, A. Hamze, J.-D. Brion, M. Alami, *Tetrahedron*, **2010**, *66,* 3775; (b) J.-A. K. Twibanire, H. Al-Mughaid, T. B. Grindley, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 9602; (c) T. Washio. R. Yamaguchi, T. Abe, H. Nambu, M. Anada, S. Hashimoto, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 12037.

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	4.18 (s, 2H, CH_2), 4.55 (dt, 2H, *J* = 5.3, 1.5 Hz, OCH_2), 5.31 (ddd, 1H, *J* = 10.5, 2.7, 1.3 Hz, =C*H*H), 5.42 (ddd, 1H, *J* = 17.3, 3.1, 1.6 Hz, =CH*H*), 6.05 (ddt, 1H, *J* = 17.2, 10.5, 5.3 Hz, =CH), 6.86 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz, *p*alilO-*Ph*), 7.38 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz, *p*alilO-*Ph*).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	159.0 (OC^{4ario}), 133.4 (2CH *p*alilO-*Ph*), 132.7 (=CH), 118.0 ($=CH_2$), 114.7 (2CH *p*alilO-*Ph*), 114.3 (C^{4ario}), 86.9 (≡C), 83.0 (≡C), 68.8 (OCH_2), 15.8 (CH_2).

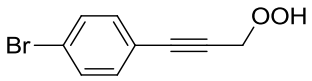
III.3.3. SÍNTESIS DE LOS HIDROPERÓXIDOS PROPARGÍLICOS 137

El correspondiente bromuro propargílico (1 mmol) se disolvió en éter (1.2 ml) y la disolución resultante se llevó a 0ºC. A esta disolución se añadió $H_2O_2.Et_2O$ (3.3 mmol). La mezcla de reacción se protegió de la luz y se añadió $AgNO_3$ (1 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente y en atmósfera de argón hasta desaparición del material de partida (c.c.f.). Cuando la reacción terminó se neutralizó con $NaHCO_3$ (sat.) y se filtró sobre celita. La fase orgánica se separó y se lavó dos veces con $NaHCO_3$ (sat.), se secó con $MgSO_4$, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos/AcOEt).

Hidroperóxido propargílico 137a

	A partir de 300 mg (1.54 mmol) del bromuro **31** se obtuvieron 214 mg (94%) del compuesto **137a** como un aceite amarillento por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 4:1).
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	5.24 (s, 2H, CH_2), 7.37 (m, 3H, Ph), 7.48 (m. 2H, Ph).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	132.0 (2CH Ph), 129.3 (CH Ph), 128.4 (2CH Ph), 121,3 (C^{4ario}), 88.8 (≡C), 79.7 (≡C), 61.0 (CH_2).
IR ($CHCl_3$)	2952 (O–H), 2229 (C≡C), 1281 (C–O–O), 842 (O–O) cm^{-1}
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_9H_8O_2$: 148.0524 Experimental: 148.0521

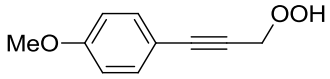
Hidroperóxido propargílico 137b



A partir de 250 mg (0.91 mmol) del bromuro **121g** se obtuvieron 173 mg (84%) del compuesto **137b** como un aceite por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 4:1).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	5.22 (s, 2H, CH_2), 7.33 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, Ar), 7.49 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, Ar).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	133.4 (2CH Ar), 131.8 (2CH Ar), 123.8 (C^{4ario}), 120.1 (C^{4ario}), 87.7 (≡C), 80.8 (≡C), 60.9 (CH_2).
IR ($CHCl_3$)	2950 (O–H), 2228 (C≡C), 1280 (C–O–O), 840 (O–O) cm^{-1}

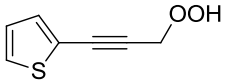
Hidroperóxido propargílico 137c



A partir de 250 mg (1.11 mmol) del bromuro **121c** se obtuvieron 194 mg (98%) del compuesto **137c** como un aceite amarillento por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 4:1).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	1.55 (s, 1H, OOH), 3.83 (s, 3H, OCH_3), 5.23 (s, 2H, CH_2), 6.86 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, Ar), 7.41 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, Ar).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	154.0 (C^{4ario}), 133.6 (2CH PMP), 123.1 (C^{4ario}), 114.1 (2CH PMP), 87.1 (≡C), 82.1 (≡C), 61.3 (CH_2), 55.3 (CH_3).
IR ($CHCl_3$)	2949 (O-H), 2227 (C≡C), 1280 (C-O-O), 1251 (C-O), 842 (O-O) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{10}H_{10}O_3$: 178.0630 Experimental: 178.0638

Hidroperóxido propargílico 137d

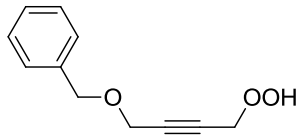


A partir de 250 mg (1.25 mmol) del bromuro **121d** se obtuvieron 137 mg (71%) del compuesto **137d** como un aceite amarillento por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 4:1).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	1.56 (s, 1H, OOH), 5.25 (s, 2H, CH_2), 7.01 (dd, 1H, *J* = 5.1, 3.6 Hz, tiofeno), 7.30 (dd, 1H, *J* = 3.5, 0.9 Hz, tiofeno), 7.34 (dd, 1H, *J* = 5.1, 0.9 Hz, tiofeno).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	133.8 (CH tiofeno), 128.6 (CH tiofeno), 127.1 (CH tiofeno), 121.1 (C^{4ario}), 83.7 (≡C), 79.1 (≡C), 61.0 (CH_2).
IR ($CHCl_3$)	2944 (O-H), 2223 (C≡C), 1276 (C-O-O), 837 (O-O) cm^{-1}.

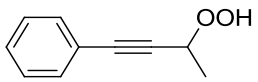
Hidroperóxido propargílico 137e



A partir de 200 mg (0.84 mmol) del bromuro **121e** se obtuvieron 132 mg (82%) del compuesto **137e** como un aceite amarillento por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 6:1).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	4.24 (t, 2H, *J* = 1.8 Hz, CH_2), 4.60 (s, 2H, CH_2), 5.07 (s, 2H, CH_2), 7.37 (s, 5H, Ph).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	137.0 (C^{4ario}), 128.5 (2 CH Ph), 128.1 (2 CH Ph), 128.0 (CH Ph), 85.4 (≡C), 77.5 (≡C), 71.8 (OCH_2), 60.3 (OCH_2), 57.0 (OCH_2).
IR ($CHCl_3$)	2940 (O-H), 2219 (C≡C), 1272 (C-O-O), 1245 (C-O), 835 (O-O) cm^{-1}.

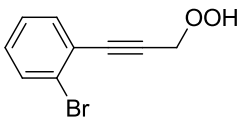
Hidroperóxido propargílico 137f



A partir de 214.5 mg (1.02 mmol) del bromuro **121h** se obtuvieron 163 mg (98%) del compuesto **137f** como un aceite amarillento por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 5:1).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	1.69 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz, CH_3), 5.75 (q, 1H, J = 6.7 Hz, CH), 7.36 (m, 3H, Ph), 7.46 (m, 2H, Ph).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	131.9 (2CH Ph), 129.1 (CH Ph), 128.4 (2CH Ph), 121.4 (C^{4ario}), 87.1 (≡C), 84.2 (≡C), 70.1 (CH), 19.4 (CH_3).
IR ($CHCl_3$)	2927 (O-H), 2239 (C≡C), 1275 (C-O-O), 852 (O-O) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{10}H_{10}O_2$: 162.0681 Experimental: 162.0691

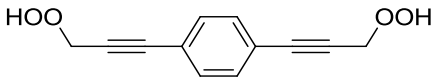
Hidroperóxido propargílico 137g



A partir de 250 mg (0.91 mmol) del bromuro **121i** se obtuvieron 147 mg (71%) del compuesto **137g** como un aceite amarillento por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 6:1).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	1.56 (s, 1H, OOH), 5.29 (s, 2H, CH_2), 7.23 (td, 1H, *J* = 7.7, 2.1 Hz, CH Ph), 7.29 (td, 1H, *J* = 7.4, 1.5 Hz, CH Ph), 7.50 (dd, 1H, *J* = 7.6, 2.0 Hz, CH Ph), 7.61 (dd, 1H, *J* = 7.9, 1.3 Hz, CH Ph).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	133.8 (CH Ph), 132.6 (CH Ph), 130.5 (CH Ph), 127.5 (C^{4ario}), 127.1 (CH Ph), 125.7 (C^{4ario}), 87.1 (≡C), 84.2 (≡C), 60.8 (CH_2).
IR ($CHCl_3$)	2949 (O-H), 2238 (C≡C), 1283 (C-O-O), 843 (O-O) cm^{-1}.

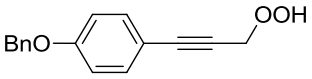
Bis(Hidroperóxido propargílico) 137h



A partir de 213 mg (0.68 mmol) del bis(bromuro) **64** se obtuvieron 114 mg (77%) del compuesto **137h** como un aceite amarillento por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 4:1).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	5.24 (s, 4H, CH_2), 7.43 (s, 4H, Ph).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	131.9 (4CH Ph), 122.2 ($2C^{4ario}$), 87.9 (2≡C), 81.9 (2≡C), 60.7 ($2CH_2$).
IR ($CHCl_3$)	2948 (O-H), 2232 (C≡C), 1280 (C-O-O), 843 (O-O) cm^{-1}.

Hidroperóxido propargílico 137i

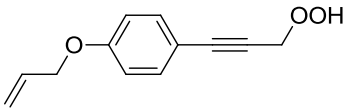


A partir de 139 mg (0.5 mmol) del bromuro **121j** se obtuvieron 95 mg (75%) del compuesto **137i** como un aceite amarillento por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 4:1).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	5.09 (s, 2H, OCH_2), 5.23 (s, 2H, OCH_2), 6.95 (d, 2H, J = 8.9 Hz, Ph), 7.40 (m, 7H, Ph).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	159.6 (OC^{4ario}), 136.3 (C^{4ario}), 133.6 (2CH Ar), 128.6 (2CH Ph), 128.1 (CH Ph), 127.4 (2CH Ph), 114.9 (2CH Ar), 113.5 (C^{4ario}), 88.9 (≡C), 78.5 (≡C), 70.0 (OCH_2), 61.2 (OCH_2).

IR ($CHCl_3$)	2964 (O-H), 2224 (C≡C), 1280 (C-O-O), 836 (O-O) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{16}H_{14}O_3$: 254.0943 Experimental: 254.0937

Hidroperóxido 137j



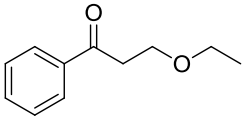
A partir de 230 mg (0.9 mmol) del bromuro **121k** se obtuvieron 127 mg (69%) del compuesto **137j** como un aceite amarillento por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 6:1).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	4.57 (dt, 2H, *J* = 5.2, 1.4 Hz, OCH_2), 5.07 (s, 2H, CH_2), 5.33 (ddd, 1H, *J* = 10.5, 2.8, 1.3 Hz, =C*H*H), 5.44 (ddd, 1H, *J* = 17.3, 3.2, 1.6 Hz, =CH*H*), 6.06 (m, 1H, =CH), 6.93 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, *p*-alilO-*Ph*), 7.32 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz, *p*-alilO-*Ph*).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	159.7 (OC^{4ario}), 132.6 (=CH), 130.0 (2CH *p*alilO-*Ph*), 118.2 ($=CH_2$), 114.8 (2CH *p*alilO-*Ph*), 114.4 (C^{4ario}), 85.0 (≡C), 81.0 (≡C), 73.6 (OCH_2), 68.9 (OCH_2).
IR ($CHCl_3$)	3001 (O-H), 2229 (C≡C), 1279 (C-O-O), 840 (O-O) cm^{-1}.

III.3.4. REACCIÓN DE HIDROPERÓXIDOS PROPARGÍLICOS CON ALCOHOLES. SÍNTESIS DE LAS β-ALCOXICETONAS 138

A una disolución del correspondiente hidroperóxido propargílico (1 mmol) en diclorometano (8 ml) se añadieron PPh_3AuCl (0.025 mmol), triflato de plata (0.025 mmol), ácido *p*-toluensulfónico (0.1 mmol), el correspondiente alcohol (2 mmol) y, por último, agua (2 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente hasta desaparición del material de partida (c.c.f.). Cuando la reacción terminó, se neutralizó con $NaHCO_3$ (sat.) y se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. La fase orgánica se secó con $MgSO_4$, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos/AcOEt).

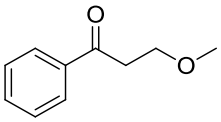
β-Alcoxicetona 138a



A partir de 50 mg (0.34 mmol) del hidroperóxido **137a** se obtuvieron 34 mg (56%) del compuesto **138a** como un aceite marrón por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 4:1).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	1.21 (t, 3H, *J* = 7.0 Hz, OCH_2CH_3), 3.27 (t, 2H, *J* = 6.6 Hz, CH_2-C=O), 3.55 (c, 2H, *J* = 7.0 Hz, OCH_2CH_3), 3.87 (t, 2H, *J* = 6.7 Hz, OCH_2), 7.47 (td, 2H, *J* = 7.2, 1.6 Hz, Ph), 7.57 (tt, 1H, *J* = 7.2, 1.3 Hz, Ph), 7.98 (dt, *J* = 7.0, 1.4 Hz, 2H, Ph).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	198.4 (C=O), 137.0 (C^{4ario}), 133.1 (CH Ph) 128.6 (2CH Ph), 128.1 (2CH Ph), 66.5 (OCH_2), 65.7 (OCH_2), 38.9 (CH_2-CO), 15.1 (CH_3).
IR ($CHCl_3$)	1726 (C=O) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{11}H_{14}O_2$: 178.0994 Experimental: 178.0995

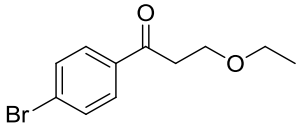
β-Alcoxicetona 138b



A partir de 50 mg (0.34 mmol) del hidroperóxido **137a** se obtuvieron 33 mg (59%) del compuesto **138b** como un aceite amarillento por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 4:1).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	3.25 (t, 2H, *J* = 6.4 Hz, CH_2-C=O), 3.39 (s, 3H, OCH_3), 3.84 (t, 2H, *J* = 6.5 Hz, OCH_2), 7.47 (tm, 2H, *J* = 7.0 Hz, Ph), 7.57 (tt, 1H, *J* = 7.4, 1.3 Hz, Ph), 7.98 (dm, 2H, *J* = 7.0 Hz, Ph).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	198.3 (C=O), 137.0 (C^{4ario}), 133.1 (CH Ph), 128.6 (2CH Ph), 128.1 (2CH Ph), 67.9 (OCH_2), 58.9 (OCH), 38.7 (CH_2-CO).
IR ($CHCl_3$)	1725 (C=O) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{10}H_{12}O_2$: 164.0837 Experimental: 164.0836

β-Alcoxicetona 138c

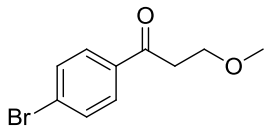


A partir de 50 mg (0.22 mmol) del hidroperóxido **137b** se obtuvieron 41 mg (73%) del compuesto **138c** como un sólido marrón por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 6:1).

PF: 40 – 42 ºC

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	1.19 (t, 3H, J = 7.0 Hz, OCH_2CH_3), 3.21 (t, 2H, J = 6.6 Hz, CH_2-C=O), 3.53 (c, 2H, J = 7.0 Hz, OCH_2CH_3), 3.85 (t, 2H, J = 6.4 Hz, OCH_2), 7.61 (d, 2H, J = 8.6 Hz, Ar), 7.84 (d, 2H, J = 8.6 Hz, Ar).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	197.5 (C=O), 135.8 (C^{4ario}), 131.9 (2CH Ar), 129.7 (2CH Ar), 128.3 (C^{4ario}), 66.6 (OCH_2), 65.6 (OCH_2), 38.9 (CH_2-C=O), 15.1 (CH_3).
IR ($CHCl_3$)	1686 (C=O) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{11}H_{13}BrO_2$: 256.0099 Experimental: 256.0100

β-Alcoxicetona 138d

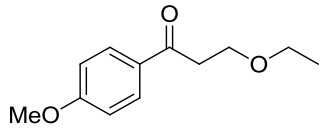


A partir de 50 mg (0.22 mmol) del hidroperóxido **137b** se obtuvieron 40 mg (75%) del compuesto **138d** como un sólido marrón por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 3:1).

PF: 36 – 38 ºC

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	3.20 (t, 2H, *J* = 6.3 Hz, CH_2-CO), 3.38 (s, 3H, CH_3), 3.82 (t, 2H, *J* = 6.4 Hz, OCH_2), 7.62 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, Ar), 7.84 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, Ar).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	197.3 (C=O), 135.8 (C^{4ario}), 131.9 (2CH Ar), 129.7 (2CH Ar), 128.4 (C^{4ario}), 67.8 (OCH_2), 59.0 (OCH_3), 38.7 (CH_2-C=O).
IR ($CHCl_3$)	1690 (C=O) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{10}H_{11}BrO_2$: 241.9942 Experimental: 241.9944

β-Alcoxicetona 138e

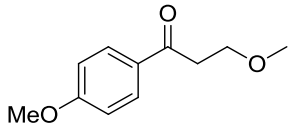


A partir de 30 mg (0.168 mmol) del hidroperóxido **137c** se obtuvieron 24 mg (67%) del compuesto **138e** como un aceite marrón por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 5:1).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	1.20 (t, 3H, *J* = 7.0 Hz, CH_3), 3.21 (t, 2H, *J* = 6.7 Hz, CO-CH_2), 3.54 (c, 2H, *J* = 7.0 Hz, CH_2-CH_3), 3.85 (t, 2H, *J* = 6.7 Hz, OCH_2), 3.87 (s, 3H, OCH_3), 6.94 (d, 2H, *J* = 9.1 Hz, PMP), 7.96 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz, PMP).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	196.9 (C=O), 163.5 (C^{4ario}), 130.4 (2CH Ar), 130.2 (C^{4ario}), 113.7 (2CH Ar), 66.5 (OCH_2), 66.0 (OCH_2), 55.5 (OCH_3), 38.61 (CH_2-C=O), 15.15 (CH_3).
IR ($CHCl_3$)	1710 (C=O) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{12}H_{16}O_3$: 208.1099 Experimental: 208.1101

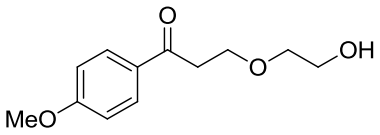
β-Alcoxicetona 138f



A partir de 25 mg (0.14 mmol) del hidroperóxido **137c** se obtuvieron 22 mg (80%) del compuesto **138f** como un aceite marrón por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 5:1).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	3.21 (t, 2H, *J* = 6.6 Hz, CO-CH_2), 3.39 (s, 3H, OCH_3), 3.82 (t, 2H, *J* = 6.6 Hz, OCH_2), 3.88 (s, 3H, OCH_3), 6.95 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz, PMP), 7.96 (d, 2H, J = 8.9 Hz, PMP).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	196.8 (C=O), 163.5 (C^{4ario}), 130.4 (2CH PMP), 130.1 (C^{4ario}), 113.7 (2CH PMP), 68.1 (CH_2-CO), 58.9 (CH_3O), 55.4 (CH_3O), 38.3 (CH_2).
IR ($CHCl_3$)	1675 (C=O), 1259 (C-O) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{11}H_{14}O_3$: 194.0943 Experimental: 194.0949

β-Alcoxicetona 138g

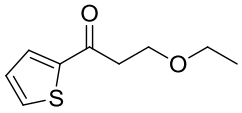


A partir de 60 mg (0.34 mmol) del hidroperóxido **137c** se obtuvieron 55 mg (72%) del compuesto **138g** como un aceite marrón por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 3:1).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	3.23 (t, 2H, *J* = 6.1 Hz, CH_2-CO), 3.62 (t, 2H, *J* = 4.1 Hz, OCH_2), 3.75 (t, 2H, *J* = 4.1 Hz, OCH_2), 3.88 (s, 3H, OCH_3), 3.94 (t, 2H, *J* = 6.2 Hz, OCH_2), 6.95 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz, PMP), 7.97 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz, PMP).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	196.9 (C=O), 163.7 (C^{4ario}), 130.4 (2CH PMP), 130.0 (C^{4ario}), 113.8 (2CH PMP), 72.0 (CH_2OH), 66.0 (OCH_2), 61.7 (OCH_2), 55.5 (OCH_3), 38.3 (*C*H_2-CO).

IR ($CHCl_3$)	3462 (O-H), 1721 (C=O), 1258 (C-O) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{12}H_{16}O_4$: 224.1049 Experimental: 224.1051

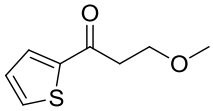
β-Alcoxicetona 138h



A partir de 33 mg (0.212 mmol) del hidroperóxido **137d** se obtuvieron 24 mg (62%) del compuesto **138h** como un aceite marrón por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 4:1).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	1.20 (t, 3H, *J* = 7.0 Hz, CH_3), 3.20 (t, 2H, *J* = 6.6 Hz, CO-CH_2), 3.54 (c, 2H, *J* = 7.0 Hz, C*H*$_2$-CH_3), 3.86 (t, 2H, *J* = 6.6 Hz, OCH_2), 7.14 (dd, 1H, *J* = 4.9, 3.8 Hz, CH Tiofeno), 7.65 (dd, 1H, *J* = 4.9, 0.6 Hz, CH Tiofeno), 7.75 (dd, 1H, *J* = 3.8, 0.6 Hz, CH Tiofeno).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	191.2 (C=O), 144.5 (C^{4ario}), 133.7 (CH Tiofeno), 132.2 (CH Tiofeno), 128.1 (CH Tiofeno), 66.6 (OCH_2), 65.7 (OCH_2), 39.8 (CH_2-CO), 15.1 (OCH_3).
IR ($CHCl_3$)	1712 (C=O) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_9H_{12}O_2S$: 184.0558 Experimental: 184.0564

β-Alcoxicetona 138i

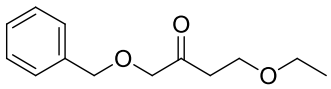


A partir de 16 mg (0.11 mmol) del hidroperóxido **137d** se obtuvieron 14 mg (72%) del compuesto **138i** como un aceite marrón por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 4:1).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	3.19 (t, 2H, *J* = 6.3 Hz, CO-CH_2), 3.28 (s, 3H, CH_3), 3.82 (t, 2H, *J* = 6.4 Hz, OCH_2), 7.14 (dd, 1H, *J* = 5.0, 3.8 Hz, CH Tiofeno), 7.66 (dd, 1H, *J* = 5.0, 1.2 Hz, CH Tiofeno), 7.75 (dd, 1H, *J* = 3.8, 1.2 Hz, CH Tiofeno).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	189.9 (C=O), 141.2 (C^{4ario}), 139.8 (CH Tiofeno), 133.8 (CH Tiofeno), 128.1 (CH Tiofeno), 67.9 (OCH_2), 60.4 (CH_3), 39.5 (CH_2-CO).
IR ($CHCl_3$)	1710 (C=O) cm^{-1}.

Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_8H_{10}O_2S$: 170.0402 Experimental: 170.0403

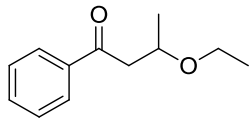
β-Alcoxicetona 138j



A partir de 45 mg (0.234 mmol) del hidroperóxido **137e** se obtuvieron 29.5 mg (57%) del compuesto **138j** como un aceite amarillento por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 5:1).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	1.17 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, CH_3), 2.72 (t, 2H, *J* = 6.3 Hz, CH_2-CO), 3.48 (c, 2H, *J* = 7.0 Hz, CH_2-CH_3), 3.70 (t, 2H, *J* = 6.3 Hz, OCH_2), 4.13 (s, 2H, OCH_2), 4.61 (s, 2H, OCH_2), 7.36 (m, 5H, Ph).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	180.5 (C=O), 128.5 (2CH Ph), 128.0 (Ch Ph), 127.9 (2CH Ph), 127.0 (C^{4ario}), 75.4 (OCH_2), 73.3 (OCH_2) 66.5 (OCH_2), 65.1 (OCH_2), 39.5 (CH_2CO), 15.0 (CH_3).
IR ($CHCl_3$)	1708 (C=O) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{13}H_{18}O_3$: 222.1256 Experimental: 222.1265

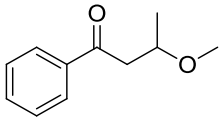
β-Alcoxicetona 138k



A partir de 50 mg (0.308 mmol) del hidroperóxido **137f** se obtuvieron 42 mg (70%) del compuesto **138k** como un aceite marrón por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 5:1).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	1.16 (t, 3H, *J* = 7.0 Hz, CH_2*CH_3*), 1.27 (d, 3H, *J* = 6.1 Hz, CH_3), 2.94 (dd, 1H, *J* = 16.1, 6.3 Hz, CH*H*), 3.36 (dd, 1H, *J* = 16.1, 6.3 Hz, C*H*H), 3.52 (m, 2H, OCH_2), 4.10 (h, 1H, *J* = 6.2 Hz, CH), 7.46 (m, 3H, Ph), 7.96 (m, 2H, Ph).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	198.9 (C=O), 137.3 (C^{4ario}), 133.0 (CH Ph), 128.5 (2CH Ph), 128.2 (2CH Ph), 71.8 (OCH), 64.1 (OCH_2), 45.9 (CH_2CO), 20.4 (CH_3), 15.5 (CH_3).
IR ($CHCl_3$)	1700 (C=O) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{12}H_{16}O_2$: 192.1150 Experimental: 192.1144

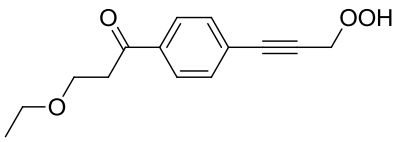
β-Alcoxicetona 138l



A partir de 50 mg (0.308 mmol) del hidroperóxido **137f** se obtuvieron 41 mg (75%) del compuesto **138l** como un aceite amarillento por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 5:1).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	1.27 (d, 3H, *J* = 6.0 Hz, CH_3), 2.93 (dd, 1H, *J* = 16.2, 6.03 Hz, C*H*H), 3.35 (dd, 1H, *J* = 16.2, 6.5 Hz, CH*H*), 3.36 (s, 3H, OCH_3), 4.0 (h, 1H, *J* = 6.2 Hz, CH), 7.54 (m, 3H, Ph), 7.97 (m, 2H, Ph).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	198.7 (C=O), 137.2 (C^{4ario}), 133.1 (CH Ph), 128.6 (2CH Ph), 128.1 (2CH Ph), 73.5 (OCH), 56.4 (OCH_3), 45.4 (CH_2CO), 19.6 (CH_3).
IR ($CHCl_3$)	1703 (C=O) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{11}H_{14}O_2$: 178.0994 Experimental: 178.0990

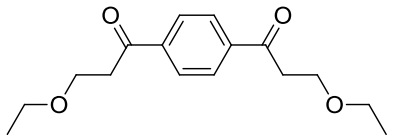
β-Alcoxicetona 138m



A partir de 33 mg (0.15 mmol) del hidroperóxido **137h** se obtuvieron 19 mg (50%) del compuesto **138m** como un aceite amarillento por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 5:1).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	1.20 (t, 3H, *J* = 7.0 Hz, CH_3), 3.25 (t, 2H, J = 6.5 Hz, CO-CH_2), 3.54 (c, 2H, *J* = 7.0 Hz, C*H*$_2$-CH_3), 3.86 (t, 2H, *J* = 6.6 Hz, OCH_2), 5.26 (s, 2H, CH_2-OOH), 7.54 (m, 2H, Ph), 7.94 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, Ph).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	197.6 (C=O), 137.1 (C^{4ario}), 132.1 (2CH Ph), 128.1 (2CH Ph), 126.0 (C^{4ario}), 87.8 (≡C), 82.7 (≡C), 66.6 (OCH_2), 65.6 (OCH_2), 60.7 (CH_2-OOH), 39.0 (CH_2-CO), 15.1 (CH_3).
IR ($CHCl_3$)	2950 (O–H), 2231 (C≡C), 1707 (C=O), 1283 (C–O–O), 845 (O–O) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{14}H_{16}O_4$: 248.1049 Experimental: 248.1060

β-Alcoxicetona 138n



A partir de 70 mg (0.32 mmol) del hidroperóxido **137h** se obtuvieron 42 mg (47%) del compuesto **138n** como un sólido amarillento por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 4:1).

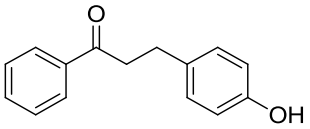
PF: 168 – 170 ºC

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	1.20 (t, 6H, *J* = 7.0 Hz, CH_3), 3.29 (t, 4H, *J* = 6.6 Hz, CH_2-CO), 3.54 (c, 4H, *J* = 7.0 Hz, CH_2-CH_3), 3.88 (t, 4H, *J* = 6.4 Hz, OCH_2), 8.04 (m, 4H, Ph).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	198.0 (2C=O), 140.6 (2C^{4ario}), 128.8 (2CH Ph), 128.3 (2CH Ph), 66.6 (2OCH_2), 65.6 (2OCH_2), 39.3 (2CH_2-CO), 15.1 (2CH_3).
IR ($CHCl_3$)	1705 (C=O) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{16}H_{22}O_4$: 278.1518 Experimental: 218.1516

III.3.5. REACCIÓN DE HIDROPERÓXIDOS PROPARGÍLICOS CON FENOLES. SÍNTESIS DE LAS β-(HIDROXIARIL)CETONAS 139

A una disolución del correspondiente hidroperóxido propargílico (1 mmol) en diclorometano (8 ml) se añadieron PPh_3AuCl (0.025 mmol), triflato de plata (0.025 mmol), ácido *p*-toluensulfónico (0.1 mmol), el fenol correspondiente (2 mmol) y, por último, agua (2 mmol). La reacción se agitó a reflujo hasta desaparición del material de partida (c.c.f.). Cuando la reacción terminó se neutralizó con $NaHCO_3$ (sat.) y se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. La fase orgánica se secó con $MgSO_4$, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos/AcOEt).

β-(Hidroxiaril)cetona 139a

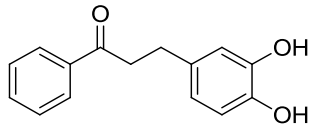


A partir de 60 mg (0.405 mmol) del hidroperóxido **137a** se obtuvieron 65 mg (71%) del compuesto **139a** como un sólido beis por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 4:1).

PF: 99 – 101 ºC

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	3.01 (t, 2H, *J* = 7.6 Hz, CH_2), 3.28 (t, 2H, *J* = 7.9 Hz, $COCH_2$), 6.78 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, fenol), 7.12 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, fenol), 7.46 (m, 2H, Ph), 7.57 (tt, 1H, *J* = 7.2, 1.5 Hz, Ph), 7.96 (m, 2H, Ph).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	199.6 (C=O), 154.0 (C^{4ario}), 136.9 (C^{4ario}), 133.3 (C^{4ario}), 133.1 (CH Ph), 129.5 (2CH Ph), 128.6 (2CH Ph), 128.1 (2CH Ph), 115.4 (2CH Ph), 40.7 ($COCH_2$), 29.3 (CH_2).
IR ($CHCl_3$)	3388 (O-H), 1677 (C=O) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{15}H_{14}O_2$: 226.0994 Experimental: 226.0995

β-(Hidroxiaril)cetona 139b

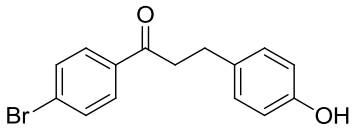


A partir de 50 mg (0.34 mmol) del hidroperóxido **137a** se obtuvieron 61 mg (75%) del compuesto **139b** como un sólido marrón por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 3:1).

PF: 88 – 89 ºC

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	2.97 (t, 2H, *J* = 7.6 Hz, CH_2), 3.27 (t, 2H, *J* = 7.6 Hz, $COCH_2$), 6.69 (dd, 1H, *J* = 8.1, 1.7 Hz, fenol), 6.80 (m, 2H, fenol), 7.46 (m, 2H, Ph), 7.57 (m, 1H, Ph), 7.96 (m, 2H, Ph).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	198.7 (C=O), 149.9 (C^{4ario}), 146.9 (C^{4ario}), 136.8 (C^{4ario}), 133.1 (CH Ph), 132.6 (C^{4ario}), 128.6 (2CH Ph), 128.0 (2CH Ph), 120.8 (CH fenol), 115.6 (CH fenol), 115.4 (CH fenol), 40.6 ($COCH_2$), 29.4 (CH_2).
IR ($CHCl_3$)	3360 (O-H), 1676 (C=O) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{15}H_{14}O_3$: 242.0943 Experimental: 242.0934

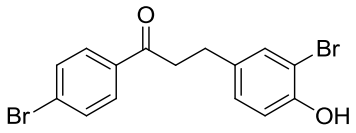
β-(Hidroxiaril)cetona 139c



A partir de 50 mg (0.22 mmol) del hidroperóxido **137b** se obtuvieron 41 mg (59%) del compuesto **139c** como un aceite marrón por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 6:1).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	3.00 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz, CH_2), 3.23 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz, $COCH_2$), 4.75 (s, 1H, OH), 6.77 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, Ar), 7.11 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, Ar), 7.60 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz,Ar), 7.82 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, Ar).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	198.4 (C=O), 153.9 (C^{4ario}), 135.6 (C^{4ario}), 133.2 (C^{4ario}), 131.9 (2CH Ar), 129.6 (2CH Ar), 129.5 (2CH Ar), 128.2 (C^{4ario}), 115.4 (2CH Ar), 40.6 ($COCH_2$), 29.2 (CH_2).
IR ($CHCl_3$)	3362 (O–H), 1675 (C=O) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{15}H_{13}O_2Br$: 304.0099 Experimental: 304.0101

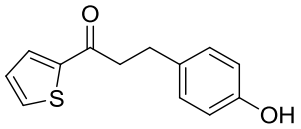
β-(Hidroxiaril)cetona 139d



A partir de 50 mg (0.22 mmol) del hidroperóxido **137b** se obtuvieron 62 mg (73%) del compuesto **139d** como un aceite marrón por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 6:1).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	2.98 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz, CH_2), 3.23 (t, 2H, *J* = 7.4 Hz, $COCH_2$), 4.68 (d ancho, 1H, *J* = 4.9 Hz, OH), 6.95 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz, Ar), 7.10 (dd, 1H, *J* = 8.3, 2.1 Hz, Ar), 7.35 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz, Ar), 7.61 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, Ar), 7.82 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, Ar).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	197.8 (C=O), 150.7 (C^{4ario}), 138.7 (C^{4ario}), 134.7 (C^{4ario}), 131.9 (2CH Ar), 131.7 (CH Ar), 130.6 (CH Ar), 129.5 (2CH Ar), 129.2 (C^{4ario}), 116.1 (CH Ar), 110.1 (C^{4ario}), 40.3 ($COCH_2$), 28.7 (CH_2).
IR ($CHCl_3$)	3363 (O–H), 1673 (C=O) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{15}H_{12}O_2Br_2$: 381.9204 Experimental: 381.9218

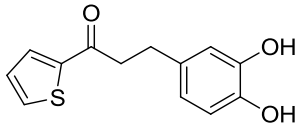
β-(Hidroxiaril)cetona 139e



A partir de 50 mg (0.32 mmol) del hidroperóxido **137d** se obtuvieron 39 mg (52%) del compuesto **139e** como un aceite marrón por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 4:1).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	3.01 (t, 2H, *J* = 7.6 Hz, CH_2), 3.22 (t, 2H, *J* = Hz, $COCH_2$), 6.77 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, fenol), 7.12 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz, fenol), 7.13 (dd, 1H, *J* = 4.9, 3.8 Hz, tiofeno), 7.64 (dd, 1H, *J* = 4.9, 1.1 Hz, tiofeno), 7.71 (dd, 1H, *J* = 3.8, 1.1 Hz, tiofeno).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	192.7 (C=O), 161.3 (C^{4ario}), 153.9 (C^{4ario}), 133.7 (CH tiofeno), 133.1 (C^{4ario}), 131.9 (CH tiofeno), 129.5 (2CH fenol), 128.1 (CH tiofeno), 115.4 (2CH fenol), 41.4 (CH_2CO), 29.6 (CH_2).
IR ($CHCl_3$)	3361 (O–H), 1674 (C=O) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{13}H_{12}SO_2$: 232.0558 Experimental: 232.0563

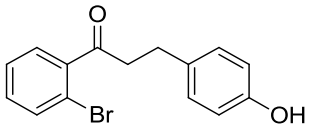
β-(Hidroxiaril)cetona 139f



A partir de 50 mg (0.32 mmol) del hidroperóxido **137d** se obtuvieron 27 mg (34%) del compuesto **139f** como un aceite marrón por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 4:1).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	2.97 (t, 2H, *J* = 7.6 Hz, CH_2), 3.19 (t, 2H, *J* = 7.8 Hz, $COCH_2$), 5.22 (s ancho, 2H, OH), 6.78 (m, 2H, Ph), 6.81 (s, 1H, Ph), 7.12 (dd, 1H, *J* = 4.9, 3.8 Hz, Tiofeno), 7.64 (dd, 1H, *J* = 5.0, 1.0 Hz, Tiofeno), 7.70 (dd, 1H, *J* = 3.7, 1.1 Hz, Tiofeno).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	192.8 (C=O), 146.5 (C^{4ario}), 145.3 (C^{4ario}), 144.2 (C^{4ario}), 131.8 (CH tiofeno), 130.8 (C^{4ario}), 129.5 (CH tiofeno), 128.1 (CH tiofeno), 120.9 (CH fenol), 115.6 (CH fenol), 115.5 (CH fenol), 41.3 (CH_2CO), 29.7 (CH_2).
IR ($CHCl_3$)	3364 (O–H), 1673 (C=O) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{13}H_{12}SO_3$: 248.0507 Experimental: 248.0500

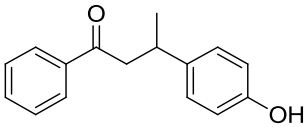
β-(Hidroxiaril)cetona 139g



A partir de 50 mg (0.22 mmol) del hidroperóxido **137g** se obtuvieron 38 mg (56%) del compuesto **139g** como un aceite marrón por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 5:1).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	2.99 (t, 2H, *J* = 7.6 Hz, CH_2), 3.22 (t, 2H, *J* = 7.7 Hz, $COCH_2$), 5.07 (s ancho, 1H, OH), 6.76 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, fenol), 7.09 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, fenol), 7.31 (m, 3H, Ph), 7.60 (m, 1H, Ph).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	203.97 (C=O), 154.0 (C^{4ario}), 141.6 (C^{4ario}), 133.6 (CH Ph), 132.8 (C^{4ario}), 131.6 (CH Ph), 129.5 (2CH fenol), 128.4 (CH Ph), 127.4 (CH Ph), 126.2 (C^{4ario}), 115.34 (2CH fenol), 44.6 (CH_2CO), 29.3 (CH_2).
IR ($CHCl_3$)	3365 (O–H), 1671 (C=O) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{15}H_{13}BrO_2$: 304.0099 Experimental: 304.0109

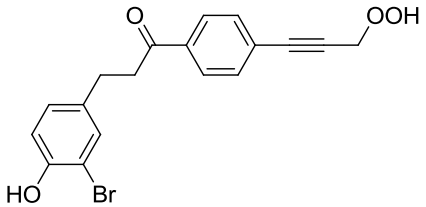
β-(Hidroxiaril)cetona 139h



A partir de 30 mg (0.18 mmol) del hidroperóxido **137f** se obtuvieron 19 mg (34%) del compuesto **139h** como un aceite amarillento por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 6:1).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	1.32 (t, 3H, *J* = 6.9 Hz, CH_3), 3.21 (m, 2H, $COCH_2$), 3.45 (h, 1H, *J* = Hz, CH), 4.63 (s, 1H, OH), 6.77 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, fenol), 7.15 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, fenol), 7.45 (m, 2H, Ph), 7.55 (m, 1H, Ph), 7.92 (m, 2H, Ph).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	199.3 (C=O), 152.9 (C^{4ario}), 138.8 (C^{4ario}), 137.3 (C^{4ario}), 132.9 (CH Ph), 128.5 (2CH Ph), 128.1 (2CH Ph), 128.0 (2CH fenol), 115.3 (2CH fenol), 47.3 (CH_2CO), 34.9 (CH), 22.1 (CH_3).
IR ($CHCl_3$)	3369 (O–H), 1670 (C=O) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{16}H_{16}O_2$: 240.1150 Experimental: 240.1158

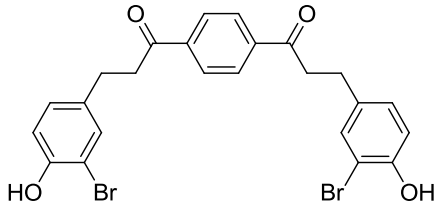
β-(Hidroxiaril)cetona 139i



A partir de 50 mg (0.23 mmol) del hidroperóxido **137h** se obtuvieron 45 mg (52%) del compuesto **139i** como un aceite marrón por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 3:1).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	2.91 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz, CH_2), 3.18 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz, $COCH_2$), 5.18 (s, 2H, CH_2OOH), 6.87 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz, fenol), 7.03 (dd, 1H, *J* = 8.3, 2.1 Hz, fenol), 7.28 (d, 1H, *J* = 2.1 Hz, fenol), 7.47 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, Ph), 7.84 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, Ph).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	197.9 (C=O), 150.8 (C^{4ario}), 136.8 (C^{4ario}), 134.4 (CH fenol), 132.2 (2CH Ph), 131.9 (C^{4ario}), 129.6 (CH fenol), 128.0 (2CH Ph), 126.5 (C^{4ario}), 116.1 (CH fenol), 110.1 (C^{4ario}), 87.7 (≡C), 82.8 (≡C), 60.6 (CH_2OOH), 40.4 ($COCH_2$), 28.8 (CH_2).
IR ($CHCl_3$)	3370 (O–H), 2952 (O–H), 2232 (C≡C), 1675 (C=O), 1282 (C–O–O), 842 (O–O) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{18}H_{15}BrO_4$: 374.0154 Experimental: 374.0156

β-(Hidroxiaril)cetona 139j



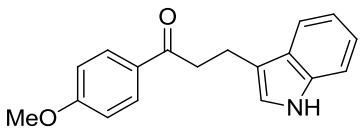
A partir de 50 mg (0.23 mmol) del hidroperóxido **137h** se obtuvieron 59 mg (48%) del compuesto **139j** como un aceite marrón por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 4:1).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	3.00 (t, 4H, *J* = 7.4 Hz, CH_2), 3.29 (t, 4H, *J* = 7,4 Hz, $COCH_2$), 5.4 (s, 2H, OH), 6.95 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, fenol), (dd, 2H, *J* = 8.5, 2.2 Hz, fenol), 7.36 (d, 2H, *J* = 2.0 Hz, fenol), 8.01 (s, 4H, Ph).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	199.9 (2C=O), 150.7 ($2C^{4ario}$), 139.9 ($2C^{4ario}$), 134.6 ($2C^{4ario}$), 131.7 (2CH fenol), 129.3 (2CH fenol), 128.2 (4CH Ph), 116.1 (2CH fenol), 110.1 ($2C^{4ario}$), 41.1 ($2COCH_2$), 28.7 ($2CH_2$).
IR ($CHCl_3$)	3366 (O–H), 1671 (C=O) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{24}H_{20}Br_2O_2$: 529.9728 Experimental: 529.9737

III.3.6. REACCIÓN DE HIDROPERÓXIDOS PROPARGÍLICOS CON INDOLES. SÍNTESIS DE LAS β-INDOLILCETONAS 140

A una disolución del correspondiente hidroperóxido propargílico (1 mmol) en diclorometano (8 ml) se añadieron PPh_3AuCl (0.025 mmol), triflato de plata (0.025 mmol), ácido *p*-toluensulfónico (0.1 mmol), el indol correspondiente (2 mmol) y, por último, agua (2 mmol). La reacción se agitó a reflujo hasta desaparición del material de partida (c.c.f.). Cuando la reacción terminó, se neutralizó con $NaHCO_3$ (sat.) y se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. La fase orgánica se secó con $MgSO_4$, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos/AcOEt).

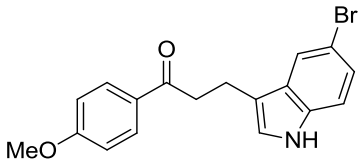
β-Indolilcetona 140a



A partir de 50 mg (0.281 mmol) del hidroperóxido **137c** se obtuvieron 39 mg (49%) del compuesto **140a** como un aceite rojizo por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 5:1).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	3.22 (t, 2H, *J* = 7.2 Hz, CH_2), 3.35 (t, 2H, *J* = 7.0 Hz, $COCH_2$), 3.87 (s, 3H, OCH_3), 6.92 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz, PMP), 7.05 (s, 1H, indol), 7.17 (m, 2H, indol), 7.37 (d, 1H, *J* = 7.7 Hz, indol), 7.65 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz, indol), 7.96 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz, PMP).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	198.5 (C=O), 163.4 (C^{4ario}), 136.3 (C^{4ario}), 130.3 (2CH PMP), 130.1 (C^{4ario}), 127.3 (C^{4ario}), 122.0 (CH indol), 121.5 (CH indol), 119.3 (CH indol), 118.7 (CH indol), 115.7 (C^{4ario}), 113.7 (2CH PMP), 111.1 (CH indol), 55.4 (OCH_3), 39.0 (CH_2CO), 19.9 (CH_2).
IR ($CHCl_3$)	3354 (N–H), 1686 (C=O) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{18}H_{17}NO_2$: 279.1259 Experimental: 279.1267

β-Indolilcetona 140b

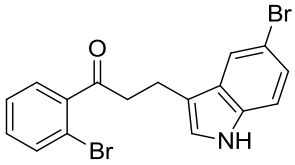


A partir de 35 mg (0.197 mmol) del hidroperóxido **137c** se obtuvieron 35 mg (49%) del compuesto **140b** como un sólido rojizo por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 3:1).

PF: 76 – 78 ºC

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	3.16 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz, CH_2), 3.31 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz, $COCH_2$), 3.87 (s, 3H, OCH_3), 6.93 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz, PMP), 7.06 (d, 1H, *J* = 2.1 Hz, indol), 7,27 (m, 2H, indol), 7.75 (d, 1H, *J* = 1.5 Hz, indol), 7.95 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz, PMP), 8.01 (s ancho, 1H, NH).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	198.2 (C=O), 163.5 (C^{4ario}), 134.5 (C^{4ario}), 131.3 (C^{4ario}), 130.3 (2CH PMP), 130.1 (C^{4ario}), 124.8 (CH indol), 122.9 (CH indol), 121.4 (CH indol), 115.4 (C^{4ario}), 114.4 (C^{4ario}), 113.7 (2CH PMP), 112.5 (CH indol), 55.5 (OCH_3), 38.8 (CH_2CO), 19.6 (CH_2).
IR ($CHCl_3$)	3350 (N–H), 1679 (C=O) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{18}H_{16}NO_2Br$: 357.0364 Experimental: 357.0353

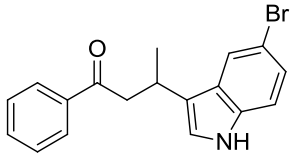
β-Indolilcetona 140c



A partir de 40 mg (0.176 mmol) del hidroperóxido **137g** se obtuvieron 32 mg (45%) del compuesto **140c** como un aceite rojizo por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 4:1).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	3.16 (t, 2H, *J* = 7.3 Hz, CH_2), 3.32 (t, 2H, *J* = 7.4 Hz, CH_2CO), 7.05 (s, 1H, indol), 7.29 (m, 5H, Ar), 7.60 (dt, 1H, *J* = 7.5, 1.2 Hz, Ph), 7.72 (s, 1H, indol), 8.02 (s ancho, 1H, NH).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	199.2 (C=O), 141.6 (C^{4ario}), 134.9 (C^{4ario}), 133.7 (CH Ph), 131.5 (CH Ph), 128.4 (CH Ph), 127.4 (CH Ph), 127.0 (C^{4ario}), 124.9 (CH indol), 124.2 (C^{4ario}), 123.0 (CH indol), 121.4 (CH indol), 118.7 (C^{4ario}), 112.7 (C^{4ario}), 112.5 (CH indol), 43.1 (CH_2CO), 19.5 (CH_2).
IR ($CHCl_3$)	3347 (N–H), 1684 (C=O) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{17}H_{13}NOBr_2$: 404.9364 Experimental: 404.9346

β-Indolilcetona 140d



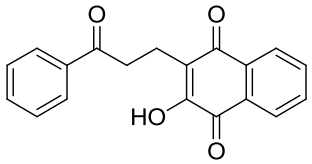
A partir de 50 mg (0.31 mmol) del hidroperóxido **137f** se obtuvieron 50 mg (47%) del compuesto **140d** como un aceite rojizo por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 5:1).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	1.44 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz, CH_3), 3.25 (dd, 1H, *J* = 16.4, 8.4 Hz, C*H*H), 3.43 (dd, 1H, *J* = 16.4, 5.3 Hz, CH*H*), 3.78 (h, 1H, *J* = 6.7 Hz, CH), 7.04 (d, 1H, *J* = 1.9 Hz, indol), 7.23 (m, 2H, indol), 7.46 (t, 2H, *J* = 7.9 Hz, Ph), 7.56 (tm, 1H, *J* = 7.3 Hz, Ph), 7.78 (d, 1H, *J* = 1.3 Hz, indol), 7.95 (d, 2H, *J* = 7.1 Hz, Ph), 8.01 (s ancho, 1H, NH).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	199.4 (C=O), 137.2 (C^{4ario}), 135.1 (C^{4ario}), 133.0 (CH Ph), 128.6 (2CH Ph), 128.2 (C^{4ario}), 128.1 (2CH Ph), 124.9 (CH indol), 121.8 (CH indol), 121.5 (CH indol), 121.3 (C^{4ario}), 112.6 (CH indol), 112.6 (C^{4ario}), 46.3 (CH_2), 27.0 (CH), 21.1 (CH_3).
IR ($CHCl_3$)	3351 (N–H), 1678 (C=O) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{18}H_{16}NOBr$: 341.0417 Experimental: 341.0415

III.3.7. REACCIÓN DE HIDROPERÓXIDOS PROPARGÍLICOS CON QUINONAS. SÍNTESIS DE LAS β-NAFTOQUINONILCETONAS 141

A una disolución del correspondiente hidroperóxido (1 mmol) en diclorometano (8 ml) se añadieron PPh_3AuCl (0.025 mmol), triflato de plata (0.025 mmol), ácido *p*-toluensulfónico (0.1 mmol), 2-hidroxi-*p*-naftoquinona (2 mmol) y, por último, agua (2 mmol). La reacción se agitó a reflujo hasta desaparición del material de partida (c.c.f.). Cuando la reacción terminó se neutralizó con $NaHCO_3$ (sat.) y se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. La fase orgánica se secó con $MgSO_4$, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos/AcOEt).

β-Naftoquinonilcetona 141a



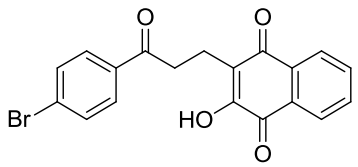
A partir de 50 mg (0.34 mmol) del hidroperóxido **137a** se obtuvieron 68 mg (65%) del compuesto **141a** como un sólido amarillento por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 3:1).

PF: 149 – 151 ºC

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	1.66 (s ancho, 1H, OH), 3.05 (t, 2H , *J* = 7.5 Hz, CH_2), 3.31 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz, $COCH_2$), 7.47 (m 2H, Ph), 7.57 (tt, 1H, *J* = 7.3, 2.3 Hz, Ph), 7.70 (td, 1H, *J* = 7.6, 1.5 Hz, quinona), 7.77 (td, 1H, *J* = 7.6, 1.5 Hz, quinona), 7.99 (m, 2H, Ph), 8.10 (dd, 1H, *J* = 7.6, 1.3 Hz, quinona), 8.14 (dd, 1H, *J* = 7.6, 1.2 Hz, quinona).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	199.4 (C=O), 184.6 (C=O), 181.2 (C=O), 153.6 (C^{4ario}-OH), 136.6 (C^{4ario}), 134.9 (CH quinona), 133.2 (CH quinona), 133.0 (CH Ph), 130.2 (C^{4ario}), 129.6 (C^{4ario}), 138.6 (2CH Ph), 128.2 (2CH Ph), 126.8 (CH quinona), 126.2 (CH quinona), 123.1 (C^{4ario}), 36.9 (CO*C*H_2), 18.5 (CH_2).
IR ($CHCl_3$)	3341 (O-H), 1667 (C=O) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{19}H_{14}O_4$: 306.0892 Experimental: 306.0895

β-Naftoquinonilcetona 141b

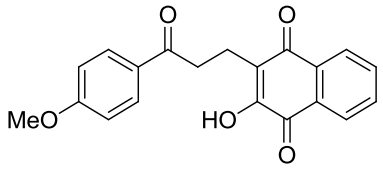


A partir de 50 mg (0.22 mmol) del hidroperóxido **137b** se obtuvieron 42 mg (50%) del compuesto **141b** como un sólido amarillento por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 3:1).

PF: 164 – 165 ºC

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	3.03 (t, 2H, *J* = 7.6 Hz, CH_2), 3.26 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz, $COCH_2$), 7.61 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, Ph), 7.71 (td, 1H, *J* = 7.5, 1.4 Hz, quinona), 7.78 (td, 1H, *J* = 7.5, 1.4 Hz, quinona), 7.86 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, Ph), 8.11 (dd, 1H, *J* = 7.6, 1.3 Hz, quinona), 8.14 (dd, 1H, *J* = 7.5, 1,3 Hz, quinona).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	199.2 (C=O), 184.6 (C=O), 181.1 (C=O), 153.6 (C^{4ario}-OH), 135.3 (C^{4ario}), 135.0 (CH quinona), 133.0 (CH quinona), 132.8 (C^{4ario}), 131.9 (2CH Ph), 129.7 (2CH Ph), 129.5 (C^{4ario}), 128.3 (C^{4ario}), 126.8 (CH quinona), 126.3 (CH quinona), 122.7 (C^{4ario}), 36.9 (CO*C*H_2), 18.5 (CH_2)
IR ($CHCl_3$)	3344 (O–H), 1670 (C=O) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{19}H_{13}BrO_4$: 383.9997 Experimental: 383.9986

β-Naftoquinonilcetona 141c

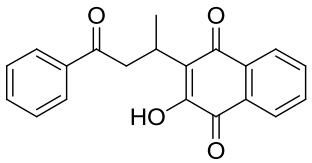


A partir de 81 mg (0.455 mmol) del hidroperóxido **137c** se obtuvieron 80 mg (53%) del compuesto **141c** como un sólido marrón por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 4:1).

PF: 111 – 113 ºC

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	3.02 (t, 2H, *J* = 7.4 Hz, CH_2), 3.26 (t, 2H, *J* = 7.4 Hz, CH_2CO), 3.86 (s, 3H, OCH_3), 3.88 (s, 1H, OH), 6.93 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz, PMP), 7.74 (m, 2H, quinona), 7.98 (d, 2H, *J* = *8*.9 Hz, PMP), 8.11 (m, 2H, quinona).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	197.6 (C=O), 184.7 (C=O), 181.2 (C=O), 163.6 (C^{4ario}), 153.8 (C^{4ario}), 134.8 (CH quinona), 133.1 (CH quinona), 132.9 (C^{4ario}), 132.3 (C^{4ario}), 130.5 (2CH PMP), 129.7 (C^{4ario}), 126.7 (CH quinona), 126.2 (CH quinona), 123.3 (C^{4ario}), 113.7 (2CH PMP), 55.4 (OCH_3), 36.7 ($CO\mathit{C}H_2$), 18.6 (CH_2).
IR ($CHCl_3$)	3340 (O–H), 1672 (C=O) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{20}H_{16}O_5$: 336.0998 Experimental: 336.1003

β-Naftoquinonilcetona 141d



A partir de 70 mg (0.43 mmol) del hidroperóxido **137f** se obtuvieron 69 mg (50%) del compuesto **141d** como un sólido marrón por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 4:1).

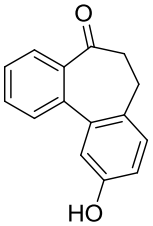
PF: 133 – 134 ºC

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	1.38 (d, 3H, J = 7.0 Hz, CH_3), 3.38 (dd, 1H, *J* = 17.4, 6.2 Hz, C*H*H), 3.78 (dd, 1H, *J* = 17.4, 8.4 Hz, CH*H*), 3.95 (h, 1H, *J* = 6.9 Hz, CH), 7.49 (m, 3H, Ar), 7.68 (m, 4H, Ar), 8.10 (m, 2H, Ar).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	199.1 (C=O), 184.2 (C=O), 181.6 (C=O), 152.6 (C^{4ario}), 134.9 (CH quinona), 133.7 (CH quinona), 132.9 (CH Ph), 132.8 (C^{4ario}), 130.2 (2CH Ph), 129.5 (C^{4ario}), 128.5 (2CH Ph), 128.5 (C^{4ario}), 128.1 (CH quinona), 127.0 (C^{4ario}), 126.0 (CH quinona), 43.0 ($\mathit{C}H_2CO$), 26.1 (CH), 18.4 (CH_3).
IR ($CHCl_3$)	3343 (O–H), 1670 (C=O) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{20}H_{16}O_4$: 320.1049 Experimental: 320.1037

III.3.8. CICLACIÓN DE β-ARILCETONAS CATALIZADA POR PALADIO. SÍNTESIS DE POLICICLOS

En un tubo cerrado se disolvió la cetona β-funcionalizada correspondiente (1 mmol) en 1,4-dioxano. Sobre esta disolución se añadieron $Pd_2(dba)_2$ (0.03mmol), el ligando BINAP (0.045 mmol) y K_2CO_3 (1.5 mmol) y se pasó una corriente de argón. La mezcla resultante se calentó a 120ºC en tubo cerrado. Cuando la reacción terminó se añadió NaCl (sat.) y se extrajo varias veces con AcOEt. La fase orgánica se secó con $MgSO_4$, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos/AcOEt).

Dibenzocicloheptanona 142

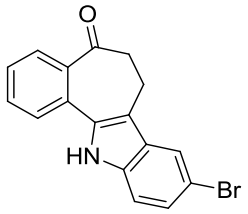


A partir de 28 mg (0.09 mmol) del fenol **139g** se obtuvieron 14 mg (71%) del compuesto **142** como un sólido marrón por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 4:1).

PF: 98 – 100 ºC

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	3.01 (t, 2H, *J* = 7.6 Hz, CH_2), 3.28 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz, CH_2), 4.66 (s ancho, 1H, OH), 6.78 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, Ph), 7.13 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, Ph), 7.46 (m, 1H, fenol), 7.56 (m, 1H, fenol), 7.96 (m, 1H, fenol).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	199.4 (C=O), 153.9 (C^{4ario}), 136.9 ($2C^{4ario}$), 133.5 ($2C^{4ario}$), 133.0 (CH Ar), 129.5 (2CH Ar), 128.6 (CH Ar), 128.0 (2CH Ar), 115.3 (CH Ar), 40.7 (CH_2), 29.3 (CH_2).
IR ($CHCl_3$)	3367 (O-H), 1676 (C=O) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{15}H_{12}O_2$: 224.0837 Experimental: 224.0841

Benzocicloheptaindolona 143



A partir de 17 mg (0.041 mmol) del indol **140c** se obtuvieron 10 mg (59%) del compuesto **143** como un aceite marrón por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 4:1).

^{1}H-RMN (700 MHz, $CDCl_3$)	3.19 (t, 2H, *J* = 7.4 Hz, CH_2), 3.37 (t, 2H, *J* = 7.3 Hz, CH_2), 7.07 (d, 1H, *J* = 2.2 Hz, Ar), 7.24 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz, Ar), 7.46 (t, 2H, *J* = 8.0 Hz, Ar), 7,56 (tm, *J* = 7.5 Hz, Ar), 7.76 (d, 1H, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.97 (m, 1H, Ar), 8.03 (s ancho, 1H, NH).
^{13}C-RMN (175 MHz, $CDCl_3$)	199.6 (C=O), 136.9 (C^{4ario}), 135.4 (C^{4ario}), 134.9 (C^{4ario}), 133.1 (CH Ar), 130.7 (C^{4ario}), 129.1 (C^{4ario}), 128.6 (CH Ar), 128.0 (CH Ar), 124.8 (CH Ar), 122.9 (CH Ar), 121.3 (CH Ar), 115.2 (C^{4ario}), 112.6 (C^{4ario}), 112.6 (CH Ar), 39.1 (CH_2), 19.4 (CH_2).
IR ($CHCl_3$)	3294 (N-H), 1678 (C=O) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{17}H_{12}NOBr$: 325.0102 Experimental: 325.0126

III.3.9. REACCIÓN DE ALCOHOL Y ACETATO PROPARGÍLICOS CATALIZADA POR ORO

A una disolución del correspondiente alcohol o acetato propargílico (1 mmol) en diclorometano (8 ml) se añadieron PPh_3AuCl (0.025 mmol), triflato de plata (0.025 mmol), ácido *p*-toluensulfónico (0.1 mmol), el fenol (2 mmol) y, por último, agua (2 mmol). La reacción se agitó a reflujo durante 20h. Se neutralizó con $NaHCO_3$ (sat.) y se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. La fase orgánica se secó con $MgSO_4$, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos/AcOEt).

A partir de 100 mg (0.76 mmol) del alcohol propargílico se obtuvieron 12 mg del fenol **139a** (7%) y se recuperaron 71 mg del material de partida sin reaccionar (71%).

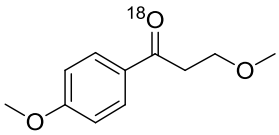
A partir de 100 mg (0.57 mmol) del acetato propargílico **148a** se obtuvieron 13 mg del fenol **139a** (10%) y se recuperaron 58 mg del material de partida sin reaccionar (58%).

III.3.10. REACCIÓN DE HIDROPERÓXIDOS PROPARGÍLICOS CON NUCLEÓFILOS EN PRESENCIA DE $H_2{}^{18}O$

A una disolución del correspondiente hidroperóxido propargílico (1 mmol) en diclorometano (8 ml) se añadieron PPh_3AuCl (0.025 mmol), triflato de plata (0.025 mmol), ácido *p*-toluensulfónico (0.1 mmol), el nucleófilo correspondiente (2 mmol) y, por último, $H_2{}^{18}O$ (2 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente o a reflujo y en atmósfera de argón hasta desaparición del material de partida (c.c.f.). Cuando la reacción terminó, se neutralizó con $NaHCO_3$ (sat.) y se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. La fase orgánica se secó con $MgSO_4$, se filtró y se eliminó el

disolvente a presión reducida. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos/AcOEt).

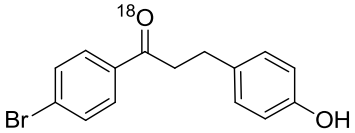
β-Alcoxicetona ^{18}O-138f



A partir de 80 mg (0.45 mmol) del hidroperóxido **137c** se obtuvieron 46 mg (45%) del compuesto **^{18}O-138f** (^{16}O 52%) como un aceite marrón por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 4:1).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	3.21 (t, 2H, *J* = 6.6 Hz, CO-CH_2), 3.39 (s, 3H, OCH_3), 3.82 (t, 2H, *J* = 6.6 Hz, OCH_2), 3.88 (s, 3H, OCH_3), 6.95 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz, PMP), 7.96 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz, PMP).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	196.8 ($\Delta\delta C(^{18}O)$ = - 46 ppb, C=O), 163.5 (C^{4ario}), 130.4 (2CH PMP), 130.1 (C^{4ario}), 113.7 (2CH PMP), 68.1 (CH_2-CO), 58.9 (CH_3O), 55.4 (CH_3O), 38.3 (CH_2).
IR ($CHCl_3$)	1675 (C=^{16}O), 1601 (C=^{18}O), 1257 (C-^{16}O), 1226 (C-^{18}O) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{11}H_{14}O_3$: 194.0950 Experimental: 194.0943 Calculada M^+ para $C_{11}H_{14}O_2{}^{18}O$: 196.0985 Experimental: 196.0981

β-Alcoxicetona ^{18}O-139c

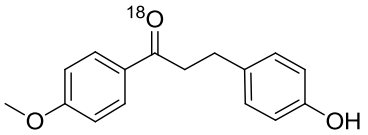


A partir de 50 mg (0.22 mmol) del hidroperóxido **137b** se obtuvieron 37 mg (55%) del compuesto **^{18}O-139c** (^{16}O 48%) como un aceite marrón por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 6:1).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	3.00 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz, CH_2), 3.23 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz, $COCH_2$), 4.75 (s, 1H, OH), 6.77 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, Ar), 7.11 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, Ar), 7.60 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, Ar), 7.82 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, Ar).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	198.4 (C=O), 153.9 (C^{4ario}), 135.6 (C^{4ario}), 133.2 (C^{4ario}), 131.9 (2CH Ar), 129.6 (2CH Ar), 129.5 (2CH Ar), 128.2 (C^{4ario}), 115.4 (2CH Ar), 40.6 ($COCH_2$), 29.2 (CH_2).
IR ($CHCl_3$)	3405 (O-H), 1727 (C=^{16}O), 1678 (C=^{18}O) cm^{-1}.

Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{15}H_{13}BrO_2$: 304.0099 Experimental: 304.0101 Calculada M^+ para $C_{15}H_{13}BrO^{18}O$: 306.0141 Experimental: 306.0087

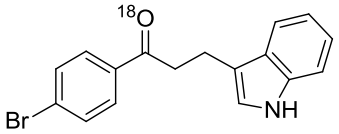
β-Alcoxicetona ^{18}O-139k



A partir de 50 mg (0.28 mmol) del hidroperóxido **137c** se obtuvieron 32 mg (44%) del compuesto **^{18}O-139k** (^{16}O 85%) como un aceite marrón por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 4:1).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	2.99 (t, 2H, *J* = 7.3 Hz, CH_2), 3.22 (t, 2H, *J* = 7.3 Hz, $COCH_2$), 3.88 (s, 3H, OCH_3), 4.72 (s ancho, 1H, OH), 6.77 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, fenol), 6.93 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz, PMP), 7.13 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, fenol), 7.95 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz, PMP).
^{13}C-RMN (175 MHz, $CDCl_3$)	198.1 ($\Delta\delta C(^{18}O)$ = - 46 ppb, C=O), 163.4 (C^{4ario}), 153.8 (C^{4ario}), 133.6 (C^{4ario}), 130.3 (2CH PMP), 129.9 (C^{4ario}), 129.5 (2CH fenol), 115.3 (2CH fenol), 113.7 (2CH PMP), 55.5 (OCH_3), 40.3 (CH_2CO), 29.5 (CH_2).
IR ($CHCl_3$)	3410 (O-H), 1720 (C=^{16}O), 1681 (C=^{18}O) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{16}H_{16}O_3$: 256.1099 Experimental: 256.1114 Calculada M^+ para $C_{16}H_{16}O_2{}^{18}O$: 258.1142 Experimental: 258.1156

β-Alcoxicetona ^{18}O-140e



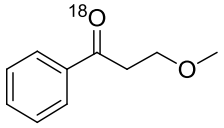
A partir de 50 mg (0.22 mmol) del hidroperóxido **137b** se obtuvieron 34 mg (47%) del compuesto **^{18}O-140e** (^{16}O 81%) como un sólido marrón por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 6:1).

PF: 128 – 129 ºC

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	3.22 (t, 2H, *J* = 7.6 Hz, CH_2), 3.36 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz, $COCH_2$), 7.05 (d, 1H, *J* = 2.1 Hz, indol), 7.17 (m, 1H, indol), 7.22 (tm, 1H, *J* = 7.2, 1.2 Hz, indol), 7.38 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, indol), 7.59 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, Ph), 7.64 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz, indol), 7.82 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, Ph), 7.98 (s ancho, 1H, NH).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	198.8 (C=O), 136.3 (C^{4ario}), 135.7 (C^{4ario}), 131.9 (2CH Ph), 129.6 (2CH Ph), 128.1 (C^{4ario}), 127.2 (C^{4ario}), 122.1 (CH indol), 121.6 (CH indol), 119.4 (CH indol), 118.6 (CH indol), 115.3 (C^{4ario}), 111.2 (CH indol), 39.3 (CH_2), 19.7 (CH_2).
IR ($CHCl_3$)	3408 (N-H), 1725 (C=^{16}O), 1679 (C=^{18}O) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{17}H_{14}NOBr$: 327.0259 Experimental: 327.0209 Calculada M^+ para $C_{17}H_{14}N^{18}OBr$: 329.0301 Experimental: 329.0260

β-Alcoxicetona ^{18}O-138b



A partir de 50 mg (0.34 mmol) del hidroperóxido **137a** se obtuvieron 36 mg (63%) del compuesto **^{18}O-138b** (^{16}O 20.6%) como un aceite marrón por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 6:1).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	3.26 (t, 2H, *J* = 6.6 Hz, CO-CH_2), 3.39 (s, 3H, OCH_3), 3.84 (t, 2H, *J* = 6.4 Hz, OCH_2), 7.47 (m, 2H, Ph), 7.58 (m, 1H, Ph), 7.97 (m, 2H, Ph).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	198.3 ($\Delta\delta C(^{18}O)$ = - 49 ppb, C=O), 137.0 (C^{4ario}), 133.2 (CH Ph), 128.6 (2CH Ph), 128.1 (2CH Ph), 67.9 (CH_2-CO), 58.9 (CH_3O), 38.7 (CH_2).
IR ($CHCl_3$)	1725 (C=^{16}O), 1694 (C=^{18}O) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{10}H_{12}O_2$: 164.0837 Experimental: 164.0835 Calculada M^+ para $C_{11}H_{14}O_2{}^{18}O$: 166.0880 Experimental: 166.0882

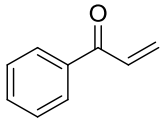
III.3.11. REACCIÓN DE LOS HIDROPERÓXIDOS PROPARGÍLICOS PARA AISLAR LAS CETONAS α,β-INSATURADAS

III.3.11.1. SÍNTESIS DE LAS CETONAS α,β-INSATURADAS 149

A una disolución del correspondiente hidroperóxido propargílico (1 mmol) en diclorometano (8 ml) se añadieron PPh_3AuCl (0.025 mmol), triflato de plata (0.025 mmol), ácido *p*-toluensulfónico (0.1 mmol), etanol (2 mmol) y, por último, H_2O (2 mmol). La

reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y después, se añadió una disolución acuosa de HCl 1M. La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. La fase orgánica se secó con $MgSO_4$, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos/AcOEt).

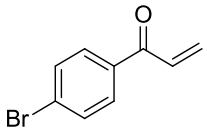
Cetona α,β-insaturada 149a



A partir de 100 mg (0.67 mmol) del hidroperóxido **137a** se obtuvieron 38 mg (42%) del compuesto **149a** como un aceite amarillento por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 6:1).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	5.93 (dd, 1H, *J* = 10.6, 1.7 Hz, =C*H*H), 6.44 (dd, 1H, *J* = 17.2, 1.7 Hz, =CH*H*), 7.16 (dd, 1H, *J* = 17.2, 10.6 Hz, =CH), 7.48 (m, 2H, Ph), 7.58 (m, 2H, Ph), 7.95 (m, 2H, Ph).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	191.0 (C=O), 137.2 (C^{4ario}), 132.9 (CH Ph), 132.3 (=CH), 130.1 ($=CH_2$), 128.6 (2CH Ph), 128.6 (2CH Ph).

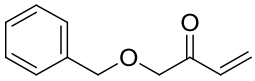
Cetona α,β-insaturada 149b



A partir de 100 mg (0.44 mmol) del hidroperóxido **137b** se obtuvieron 47 mg (50%) del compuesto **149b** como un aceite amarillento por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 4:1).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	5.96 (dd, 1H, *J* = 10.6, 1.6 Hz, =C*H*H), 6.45 (dd, 1H, *J* = 17.1, 1.6 Hz, =CH*H*), 7.11 (dd, 1H, *J* = 17.1, 10.6 Hz, =CH), 7.63 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, Ph), 7.82 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, Ph).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	189.9 (C=O), 136.0 (C^{4ario}), 131.9 (4CH Ph), 130.6 ($=CH_2$), 130.2 (=CH), 128.2 (C^{4ario}).

Cetona α,β-insaturada 149e



A partir de 100 mg (0.52 mmol) del hidroperóxido **137e** se obtuvieron 34 mg (37%) del compuesto **149e** como un aceite amarillento por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 4:1).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	4.02 (s, 2H, OCH_2), 4.36 (s, 2H, OCH_2), 5.57 (dd, 1H, *J* = 10.7, 1.4 Hz, =CH), 6.08 (dd, 1H, *J* = 17.7, 1.5 Hz, =CH), 6.30 (dd, 1H, *J* = 17.5, 10.5 Hz, =CH), 7.10 (m, 5H, Ph).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	197.1 (C=O), 137.1 (C^{4ario}), 132.4 (=CH), 129.3 (=CH_2), 128.5 (2CH Ph), 128.0 (CH Ph), 127.9 (2CH Ph), 73.8 (CH_2), 73.3 (CH_2).
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{11}H_{12}O_2$: 176.0837 Experimental: 176.0834

III.3.11.2. REACCIÓN DE LAS CETONAS α,β-INSATURADAS 149

A una disolución de la correspondiente cetona α,β-insaturada (1 mmol) en diclorometano (8 ml) se añadieron PPh_3AuCl (0.025 mmol), triflato de plata (0.025 mmol), ácido *p*-toluensulfónico (0.1 mmol), fenol (2 mmol) y, por último, agua (2 mmol). La reacción se agitó a reflujo hasta desaparición del material de partida (c.c.f.). Cuando la reacción terminó se neutralizó con $NaHCO_3$ (sat.) y se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. La fase orgánica se secó con $MgSO_4$, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos/AcOEt).

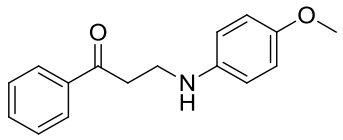
A partir de 50 mg (0.38 mmol) de la cetona α,β-insaturada **149a** se obtuvieron 45 mg (52%) del compuesto **139a** como un sólido beis por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 5:1).

A partir de 50 mg (0.24 mmol) de la cetona α,β-insaturada **149b** se obtuvieron 33 mg (45%) del compuesto **139c** como un aceite marrón por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 6:1).

III.3.12. REACCIÓN DE HIDROPERÓXIDOS PROPARGÍLICOS CON AMINAS. SÍNTESIS DE LAS β-AMINOCETONAS 150

A una disolución del correspondiente hidroperóxido (1 mmol) en diclorometano (8 ml) se añadieron PPh_3AuCl (0.025 mmol), triflato de plata (0.025 mmol), ácido *p*-toluensulfónico (0.1 mmol), la amina correspondiente (2 mmol) y, por último, agua (2 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente hasta desaparición del material de partida (c.c.f.). Cuando la reacción terminó se neutralizó con $NaHCO_3$ (sat.) y se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. La fase orgánica se secó con $MgSO_4$, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos/AcOEt).

β-Aminocetona 150a

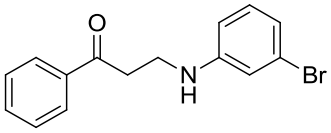


A partir de 60 mg (0.41 mmol) del hidroperóxido **137a** se obtuvieron 32 mg (31%) del compuesto **150a** como un sólido marrón por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 5:1).

PF: 108 – 109 ºC

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	3.28 (t, 2H, *J* = 6.1 Hz, CH_2-CO), 3.58 (t, 2H, *J* = 6.1 Hz, NCH_2), 3.76 (s, 3H, OCH_3), 3.86 (s ancho, 1H, NH), 6.64 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz, PMP), 6.80 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz, PMP), 7.53 (m, 3H, Ph), 7.95 (m, 2H, Ph).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	199.4 (C=O), 152.3 (OC^{4ario}), 141.9 (C^{4ario}), 136.7 (C^{4ario}), 133.3 (CH Ph), 128.6 (2CH Ph), 128.0 (2CH Ph), 114.9 (2CH PMP) 114.6 (2CH PMP), 55.8 (OCH_3), 39.8 (NCH_2), 37.6 (*C*H_2-CO).
IR ($CHCl_3$)	3363 (NH), 1677 (C=O), 1237 (C-O) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{16}H_{17}NO_2$: 255.1259 Experimental: 255.1266

β-Aminocetona 150b

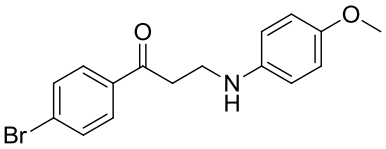


A partir de 60 mg (0.41 mmol) del hidroperóxido **137a** se obtuvieron 99 mg (80%) del compuesto **150b** como un sólido marrón por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 4:1).

PF: 113 – 115 ºC

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	3.28 (t, 2H, *J* = 6.0 Hz, CH_2-CO), 3.60 (m, 2H, NCH_2), 4.23 (s ancho, 1H, NH), 6.55 (ddd, 1H, *J* = 8.2, 1.8, 0.7 Hz, mBrPh), 6.78 (t, 1H, *J* = 2.0 Hz, mBrPh), 6.81 (m, 1H, mBrPh), 7.01 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz, mBrPh), 7.48 (m, 2H, Ph), 7.59 (m, 1H, Ph), 7.96 (m, 2H, Ph).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	199.0 (C=O), 149.0 (C^{4ario}), 136.6 (C^{4ario}), 133.4 (CH Ph), 130.6 (CH mBrPh), 128.7 (2CH Ph), 128.0 (2CH Ph), 123.4 (C^{4ario}), 120.3 (CH mBrPh), 115.4 (CH mBrPh), 111.8 (CH mBrPh), 38.5 (NCH_2), 37.4 (*C*H_2-CO).
IR ($CHCl_3$)	3374 (NH), 1668 (C=O) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{15}H_{14}NOBr$: 303.0259 Experimental: 303.0259

β-Aminocetona 150c

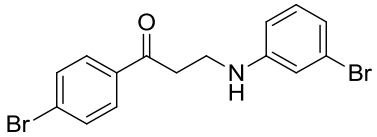


A partir de 60 mg (0.26 mmol) del hidroperóxido **137b** se obtuvieron 36 mg (41%) del compuesto **150c** como un sólido marrón por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 5:1).

PF: 104 – 106 ºC

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	3.23 (t, 2H, *J* = 6.1 Hz, CH_2-CO), 3.57 (t, 2H, *J* = 6.1 Hz, NCH_2), 3.75 (s, 3H, OCH_3), 6.62 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz, PMP), 6.79 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz, PMP), 7.61 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, *p*-BrPh), 7.81 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, *p*-BrPh).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	198.4 (C=O), 149.8 (OC^{4ario}), 141.8 (C^{4ario}), 139.4 (C^{4ario}), 132.0 (2CH pBrPh), 129.5 (2CH pBrPh), 127.3 (C^{4ario}), 115.0 (2CH PMP) 114.7 (2CH PMP), 55.8 (OCH_3), 39.9 (NCH_2), 37.7 (*C*H_2-CO).
IR ($CHCl_3$)	3328 (NH), 1684 (C=O), 1220 (C-O) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada $(M+H)^+$ para $C_{16}H_{17}BrNO_2$: 334.0443 Experimental: 334.0452

β-Aminocetona 150d



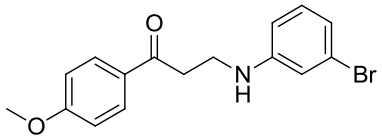
A partir de 55 mg (0.24 mmol) del hidroperóxido **137b** se obtuvieron 79 mg (85%) del compuesto **150d** como un sólido marrón por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 6:1).

PF: 74 – 76 ºC

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	3.24 (t, 2H, *J* = 5.9 Hz, CH_2-CO), 3.59 (t, 2H, *J* = 6.0 Hz, NCH_2), 4.23 (s ancho, 1H, NH), 6.54 (ddd, 1H, *J* = 8.2, 2.2, 0.6 Hz, mBrPh), 6.77 (t, 1H, *J* = 2.0 Hz, mBrPh), 6.82 (ddd, 1H, *J* = 7.8, 1.7, 0.8 Hz, mBrPh), 7.02 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz, mBrPh), 7.62 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, pBrPh), 7.82 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, pBrPh).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	198.0 (C=O), 148.9 (C^{4ario}), 135.2 (C^{4ario}), 132.0 (2CH pBrPh), 130.6 (CH mBrPh), 129.5 (2CH pBrPh), 128.7 (C^{4ario}), 123.4 (C^{4ario}), 120.3 (CH mBrPh), 115.3 (CH mBrPh), 111.8 (CH mBrPh), 38.3 (NCH_2), 37.4 (*C*H_2-CO).
IR ($CHCl_3$)	3401 (NH), 1682 (C=O) cm^{-1}.

Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{15}H_{13}Br_2NO_2$: 380.9364 Experimental: 380.9367

β-Aminocetona 150e

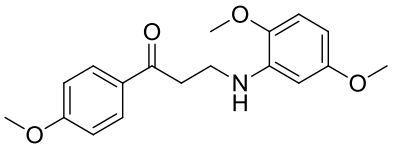


A partir de 60 mg (0.34 mmol) del hidroperóxido **137c** se obtuvieron 101 mg (89%) del compuesto **150e** como un sólido marrón por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 6:1).

PF: 127 – 128 ºC

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	3.22 (t, 2H, *J* = 6.0 Hz, CH_2-CO), 3.57 (t, 2H, *J* = 5.6 Hz, NCH_2), 3.88 (s, 3H, OCH_3), 4.25 (s ancho, 1H, NH), 6.54 (ddd, 1H, *J* = 8.1, 2.0, 0.8 Hz, Ph), 6.78 (t, 1H, *J* = 2.0Hz, Ph), 6.81 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz, Ph), 6.94 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz, PMP), 7.01 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz, Ph), 7.94 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz, PMP).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	197.5 (C=O), 163.8 (OC^{4ario}), 149.2 (C^{4ario}), 130.5 (CH Ph), 130.3 (2CH PMP), 129.8 (C^{4ario}), 123.4 (C^{4ario}), 120.2 (CH Ph), 115.4 (CH Ph), 113.8 (2CH PMP), 111.8 (CH Ph), 55.5 (OCH_3), 38.7 (NCH_2), 37.0 (CH_2-CO).
IR ($CHCl_3$)	3374 (NH), 1664 (C=O), 1267 (C-O) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{16}H_{16}BrNO_2$: 333.0364 Experimental: 333.0367

β-Aminocetona 150f



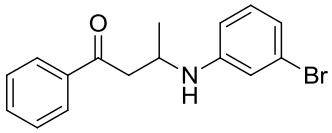
A partir de 50 mg (0.28 mmol) del hidroperóxido **137c** se obtuvieron 37 mg (42%) del compuesto **150f** como un sólido marrón por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 3:1).

PF: 96 – 97 ºC

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	3.28 (t, 2H, *J* = 6.4 Hz, CH_2-CO), 3.61 (t, 2H, *J* = 6.4 Hz, NCH_2), 3.77 (s, 3H, OCH_3), 3.78 (s, 3H, OCH_3), 3.88 (s, 3H, CH_3), 6.18 (dd, 1H, *J* = 8.6, 2.8 Hz, Ar), 6.34 (d, 1H, *J* = 2.8 Hz. Ar), 6.67 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz, Ar), 6.93 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz, PMP), 7.94 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz, PMP).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	197.5 (C=O), 163.6 (C^{4ario}), 154.8 (C^{4ario}), 142.1 (C^{4ario}), 141.9 (C^{4ario}), 130.3 (2CH PMP), 129.9 (C^{4ario}), 113.8 (2CH PMP), 110.2 (CH Ar), 99.4 (CH Ar), 98.4 (CH Ar), 56.0 (OCH_3), 55.6 (OCH_3), 55.5 (OCH_3), 38.8 (NCH_2), 37.3 (*C*H_2-CO).
IR ($CHCl_3$)	3406 (NH), 1672 (C=O), 1255 (C-O), 1217 (C-O) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{18}H_{21}NO_4$: 315.1471 Experimental: 315.1480

β-Aminocetona 150g



A partir de 55 mg (0.34 mmol) del hidroperóxido **137f** se obtuvieron 56 mg (52%) del compuesto **150g** como un aceite marrón por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 6:1).

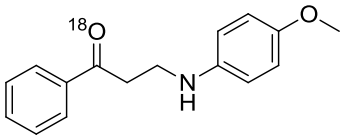
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	1.33 (d, 3H, *J* = 6.4 Hz, C*H*$_3$), 3.10 (dd, 1H, *J* = 16.5, 7.1 Hz, C*H*H), 3.29 (dd, 1H, *J* = 16.5, 4.3 Hz, CH*H*), 4.11 (m, 1H, CH), 6.54 (ddd, 1H, *J* = 8.2, 2.3, 0.9 Hz, Ar), 6.77 (t, 1H, *J* = 2.0 Hz, Ar), 6.81 (dd, 1H, *J* = 7.7, 1.7, 0.6 Hz, Ar), 7.01 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz, Ar), 7.47 (m, 2H, Ph), 7.59 (m, 1H, Ph), 7.94 (m, 2H, Ph).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	198.9 (C=O), 148.2 (C^{4ario}), 137.1 (C^{4ario}), 133.3 (CH Ph) 130.6 (CH Ph), 128.7 (2CH Ph), 128.0 (2CH Ph), 123.4 (C^{4ario}), 120.3 (CH Ph), 116.0 (CH Ph), 112.1 (CH Ph), 45.6 (NCH), 44.2 (*C*H_2-CO), 20.8 (CH_3).
IR ($CHCl_3$)	3392 (NH), 1676 (C=O).
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{16}H_{16}BrNO$: 317.0415 Experimental: 317.0407

III.3.13. REACCIÓN DEL HIDROPERÓXIDO PROPARGÍLICO 137a CON *p*-ANISIDINA EN PRESENCIA DE $H_2{}^{18}O$

A una disolución del correspondiente hidroperóxido (1 mmol) en diclorometano (8 ml) se añadieron PPh_3AuCl (0.025 mmol), triflato de plata (0.025 mmol), ácido *p*-toluensulfónico (0.1 mmol), *p*-anisidina (2 mmol) y, por último, $H_2{}^{18}O$ (2 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente y en atmósfera de argón hasta desaparición del material de partida (c.c.f.). Cuando la reacción terminó se neutralizó con $NaHCO_3$ (sat.) y se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. La fase

orgánica se secó con $MgSO_4$, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos/AcOEt).

β-Aminocetona ^{18}O-150a



A partir de 50 mg (0.34 mmol) del hidroperóxido **137a** se obtuvieron 47 mg (54%) del compuesto ^{18}O-**150a** (^{16}O 60%) como un sólido marrón por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 5:1).

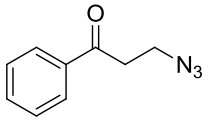
PF: 107 – 109 ºC

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	3.30 (t, 2H, *J* = 6.1 Hz, CH_2-CO), 3.58 (t, 2H, *J* = 6.1 Hz, NCH_2), 3.76 (s, 3H, OCH_3), 3.86 (s ancho, 1H, NH), 6.64 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz, PMP), 6.80 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz, PMP), 7.53 (m, 3H, Ph), 7.95 (m, 2H, Ph).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	199.4 ($\Delta\delta C(^{18}O)$ = - 51 ppb, C=O), 152.5 (OC^{4ario}), 141.5 (C^{4ario}), 136.7 (C^{4ario}), 133.3 (CH Ph), 128.6 (2CH Ph), 128.0 (2CH Ph), 114.9 (2CH PMP) 114.9 (2CH PMP), 55.8 (OCH_3), 40.1 (NCH_2), 37.6 (CH_2-CO).
IR ($CHCl_3$)	3365 (NH), 1678 (C=^{16}O), 1675 (C=^{18}O), 1240 (C-O) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{16}H_{17}NO_2$: 255.1259 Experimental: 255.1260 Calculada M^+ para $C_{16}H_{17}NO^{18}O$: 257.1302 Experimental: 257.1300

III.3.14. REACCIÓN DE HIDROPERÓXIDOS PROPARGÍLICOS CON AZIDAS. SÍNTESIS DE LAS β-AZIDOCETONAS 151

A una disolución del correspondiente hidroperóxido propargílico (1 mmol) en diclorometano (8 ml) se añadieron PPh_3AuCl (0.025 mmol), triflato de plata (0.025 mmol), ácido *p*-toluensulfónico (0.1 mmol), trimetilsililazida (2 mmol) y, por último, agua (2 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente hasta desaparición del material de partida (c.c.f.). Cuando la reacción terminó se neutralizó con $NaHCO_3$ (sat.) y se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. La fase orgánica se secó con $MgSO_4$, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos/AcOEt).

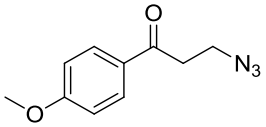
β-Azidocetona 151a



A partir de 50 mg (0.34 mmol) del hidroperóxido **137a** se obtuvieron 17 mg (28%) del compuesto **151a** como un aceite amarillo por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 7:1).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	3.27 (t, 2H, *J* = 6.5 Hz, CH_2CO), 3.76 (t, 2H, *J* = 6.4 Hz, CH_2N_3), 7.50 (m, 2H, Ph), 7.60 (m, 1H, Ph), 7.98 (m, 2H, Ph).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	197.1 (C=O), 136.3 (C^{4ario}), 133.6 (CH Ph), 128.7 (2CH Ph), 128.0 (2CH Ph), 46.1 (CH_2N_3), 37.6 (CH_2CO).
IR ($CHCl_3$)	2105 (N_3), 1685 (C=O) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_9H_9N_3O$: 175.0746 Experimental: 175.0740

β-Azidocetona 151b



A partir de 50 mg (0.28 mmol) del hidroperóxido **137c** se obtuvieron 29 mg (51%) del compuesto **151b** como un aceite amarillo por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 4:1).

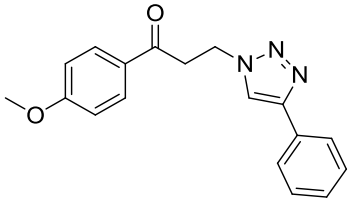
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	3.21 (t, 2H, J = 6.5 Hz, CH_2CO), 3.73 (t, 2H, J = 6.5 Hz, CH_2N_3), 3.89 (s, 3H, OCH_3), 6.96 (d, 2H, J = 9.0 Hz, PMP), 7.96 (d, 2H, J = 8.9 Hz, PMP).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	196.6 (C=O), 163.8 (OC^{4ario}), 130.3 (2CH PMP), 129.5 (C^{4ario}), 113.9 (2CH PMP), 55.5 (OCH_3), 46.3 (CH_2N_3), 37.2 (CH_2CO).
IR ($CHCl_3$)	2107 (N_3), 1690 (C=O), 1233 (C-O).
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{10}H_{11}N_3O_2$: 205.0851 Experimental: 205.0859

III.3.15. CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR

A una disolución de fenil-acetileno (1 mmol) en diclorometano anhidro (3.2 ml/mmol) se añadieron secuencialmente CuI (0.1 mmol), 2,6-lutidina (2 mmol) y la β-azidocetona correspondiente (1 mmol) a temperatura ambiente y en atmósfera de argón. La

reacción se agitó a temperatura ambiente hasta desaparición del material de partida. Cuando la reacción terminó, se diluyó en diclorometano (6.4 ml/mmol) y NH_4Cl (sat.) (3.2 ml/mmol) y se agitó la mezcla durante 30 minutos. Se extrajo la fase acuosa con diclorometano tres veces (6 ml/mmol) y la fase orgánica se secó con $MgSO_4$, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos/AcOEt).

β-Triazolilcetona 152



A partir de 20 mg (0.1 mmol) de la β-azidocetona **151b** se obtuvieron 24 mg (79%) del compuesto **152** como un sólido blanco por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 5:1).

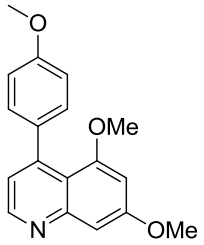
PF: 136 – 137 ºC

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	3.64 (t, 2H, *J* = 6.2 Hz, CH_2CO), 3.87 (s, 3H, OCH_3), 4.87 (t, 2H, *J* = 6.2 Hz, NCH_2), 6.94 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz, PMP), 7.32 (m, 1H, Ph), 7.42 (m, 2H, Ph), 7.82 (m, 2H, Ph), 7.93 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz, PMP), 7.95 (s, 1H, Ar).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	196.0 (C=O), 164.1 (OC^{4ario}), 147.5 (C^{4ario} Triazol), 130.5 (C^{4ario}), 130.4 (2CH PMP), 129.1 (C^{4ario}), 128.8 (2CH Ph), 128.1 (CH Ph), 125.7 (2CH Ph), 121.1 (CH Triazol), 114.0 (2CH PMP), 55.5 (OCH_3), 45.0 (NCH_2), 38.4 (CH_2CO).
IR ($CHCl_3$)	1671 (C=O), 1171 (C-O), 766 (Ar) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{18}H_{17}N_3O_2$: 307.1321 Experimental: 307.1324

III.3.16. REACCIÓN DE HIDROPERÓXIDOS PROPARGÍLICOS CON 3,5-DIMETOXIANILINA. SÍNTESIS DE LAS QUINOLINAS 153

A una disolución del correspondiente hidroperóxido propargílico (1 mmol) en diclorometano (8 ml) se añadieron PPh_3AuCl (0.025 mmol), triflato de plata (0.025 mmol), ácido *p*-toluensulfónico (0.1 mmol), 3,5-dimetoxianilina (2 mmol) y, por último, agua (2 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente o a 50ºC en tubo cerrado hasta desaparición del material de partida (c.c.f.). Cuando la reacción terminó se neutralizó con $NaHCO_3$ (sat.) y se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. La fase orgánica se secó con $MgSO_4$, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos/AcOEt).

Quinolina 153a



A partir de 60 mg (0.34 mmol) del hidroperóxido **137c** se obtuvieron 72 mg (72%) del compuesto **153a** como un sólido marrón por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 4:1).

PF: 119 – 121 ºC

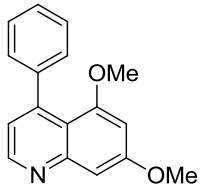
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$): 3.96 (s, 3H, OCH_3), 3.97 (s, 3H, OCH_3), 3.99 (s, 3H, OCH_3), 6.50 (d, 1H, *J* = 2.2 Hz, Ar), 7.04 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz, PMP), 7.09 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz, Ar), 7.66 (d, 1H, *J* = 8.7 Hz, Ar), 8.12 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, PMP), 8.45 (dd, 1H, *J* = 8.6, 0.6 Hz, Ar).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$): 161.4 (OC^{4ario}), 160.7 (OC^{4ario}), 157.6 (OC^{4ario}), 156.0 (C^{4ario}), 150.5 (C^{4ario}), 132.5 (C^{4ario}), 131.2 (CH Ar), 128.8 (2CH PMP), 115.4 (CH Ar), 115.2 (C^{4ario}), 114.2 (2CH PMP), 100.0 (CH Ar), 97.7 (CH Ar), 55.7 (OCH_3), 55.6 (OCH_3), 55.4 (OCH_3).

IR ($CHCl_3$): 2935 (Ar), 1206 (C-O), 824 (Ar) cm^{-1}.

Masa exacta – ES: Calculada M^+ para $C_{18}H_{17}NO_3$: 295.1208
Experimental: 295.1212

Quinolina 153b



A partir de 60 mg (0.41 mmol) del hidroperóxido **137a** se obtuvieron 72 mg (67%) del compuesto **153b** como un aceite marrón por cromatografía en columna (CH_2Cl_2/AcOEt 9.5:0.5).

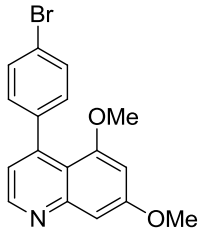
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$): 3.98 (s, 3H, OCH_3), 4.00 (s, 3H, OCH_3), 6.52 (d, 1H, *J* = 2.2 Hz, Ar), 7.12 (d, 1H, *J* = 2.1 Hz, Ar), 7.50 (m, 3H, Ph), 7.71 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz, Ar), 8.14 (m, 2H, Ph), 8.50 (dd, 1H, *J* = 8.6, 0.8 Hz, Ar).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$): 161.5 (OC^{4ario}), 158.1 (OC^{4ario}), 156.0 (C^{4ario}), 150.5 (C^{4ario}), 139.9 (C^{4ario}), 131.4 (CH Ar), 129.1 (CH Ph), 128.8 (2CH Ph), 127.5 (2CH Ph), 115.9 (CH Ar), 115.6 (C^{4ario}), 100.1 (CH Ar), 98.0 (CH Ar), 55.8 (OCH_3), 55.6 (OCH_3).

IR ($CHCl_3$): 2929 (Ar), 1207 (C-O), 831 (Ar) cm^{-1}.

Masa exacta – ES: Calculada M^+ para $C_{17}H_{15N}O_2$: 265.1103
Experimental: 265.1101

Quinolina 153c



A partir de 60 mg (0.26 mmol) del hidroperóxido **137b** se obtuvieron 55 mg (61%) del compuesto **153c** como un sólido marrón por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 4:1).

PF: 103– 104 ºC

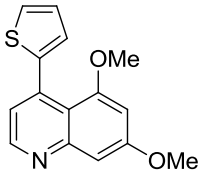
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$): 3.98 (s, 3H, OCH_3), 4.00 (s, 3H, OCH_3), 6.53 (d, 1H, *J* = 2.2 Hz, Ar), 7.09 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz, Ar), 7.64 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, Ph), 7.66 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz, Ar), 8.03 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, Ph), 8.50 (dd, 1H, *J* = 8.7, 0.6 Hz, Ar).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$): 161.6 (OC^{4ario}), 156.0 (OC^{4ario}), 150.4 (C^{4ario}), 142.2 (C^{4ario}), 138.7 (C^{4ario}), 136.1 (C^{4ario}), 131.9 (2CH pBrPh), 131.6 (CH Ar), 129.0 (2CH pBrPh), 115.7 (C^{4ario}), 115.4 (CH Ar), 100.0 (CH Ar), 98.2 (CH Ar), 55.8 (OCH_3), 55.7 (OCH_3).

IR ($CHCl_3$): 3003 (Ar), 1206 (C-O), 819 (Ar) cm^{-1}.

Masa exacta – ES: Calculada M^+ para $C_{17}H_{14}NO_2Br$: 343.0208
Experimental: 343.0212

Quinolina 153d



A partir de 60 mg (0.39 mmol) del hidroperóxido **137d** se obtuvieron 59 mg (56%) del compuesto **153d** como un sólido marrón por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 4:1).

PF: 105 – 106 ºC

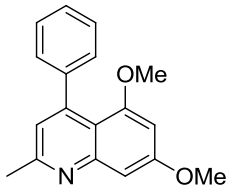
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$): 3.96 (s, 3H, OCH_3), 3.98 (s, 3H, OCH_3), 6.48 (d, 1H, *J* = 2.2 Hz, Ar), 7.03 (d, 1H, *J* = 2.1 Hz, Ar), 7.16 (dd, 1H, *J* = 5.0, 3.7 Hz, Tiofeno), 7.45 (dd, 1H, *J* = 5.0, 0.9 Hz, Tiofeno), 7.63 (d, 1H, *J* = 8.7 Hz, Ar), 7.72 (dd, 1H, *J* = 3.7, 1.0 Hz, Tiofeno), 8.42 (d, 1H, *J* = 8.7 Hz, Ar).

^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$): 161.6 (OC^{4ario}), 156.0 (OC^{4ario}), 153.0 (C^{4ario}), 150.3 (C^{4ario}), 145.6 (C^{4ario}), 131.3 (CH Ar), 128.2 (CH Tiofeno), 128.0 (CH Tiofeno), 125.6 (CH Tiofeno), 115.5 (C^{4ario}), 114.4 (CH Ar), 99.8 (CH Ar), 97.9 (CH Ar), 55.8 (OCH_3), 55.7 (OCH_3).

IR ($CHCl_3$): 1202 (C-O), 820 (Ar) cm^{-1}.

Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{15}H_{13}NO_2S$: 271.0667 Experimental: 271.0678

Quinolina 153e



A partir de 60 mg (0.37 mmol) del hidroperóxido **137f** se obtuvieron 47 mg (45%) del compuesto **153e** como un sólido marrón por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 6:1).

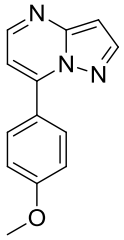
PF: 116 – 117 ºC

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	2.90 (s, 3H, CH_3), 3.94 (s, 3H, OCH_3), 3.98 (s, 3H, OCH_3), 6.50 (d, 1H, *J* = 2.4 Hz, Ar), 7.14 (s, 1H, Ar), 7.44 (s, 1H, Ar), 7.51 (m, 3H, Ph), 8.12 (m, 2H, Ph).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	161.7 (OC^{4ario}), 160.5 (OC^{4ario}), 158.6 (C^{4ario}), 148.1 (C^{4ario}), 140.2 (C^{4ario}), 129.1 (C^{4ario}), 129.0 (CH Ar), 128.7 (2CH Ph), 128.3 (CH Ph), 127.4 (2CH Ph), 119.1 (CH Ar), 115.6 (C^{4ario}), 98.4 (CH Ar), 55.5 (OCH_3), 55.5 (OCH_3), 24.5 (CH_3).
IR ($CHCl_3$)	2922 (Ar), 1205 (C-O), 696 (Ar) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{18}H_{17}NO_2$: 279.1259 Experimental: 279.1261

III.3.17. REACCIÓN DE HIDROPERÓXIDOS PROPARGÍLICOS CON 3-AMINOPIRAZOL. SÍNTESIS DE LAS PIRAZOLO-PIRIMIDINAS 154

A una disolución del correspondiente hidroperóxido propargílico (1 mmol) en dicloroetano (8 ml) se añadieron PPh_3AuCl (0.025 mmol), triflato de plata (0.025 mmol), ácido *p*-toluensulfónico (0.1 mmol), 3-aminopirazol (2 mmol) y, por último, agua (2 mmol). La reacción se agitó en microondas a 120ºC hasta desaparición del material de partida (c.c.f.). Cuando la reacción terminó, se neutralizó con $NaHCO_3$ (sat.) y se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. La fase orgánica se secó con $MgSO_4$, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos/AcOEt).

Pirazolo[1,5-*a*]pirimidina 154a

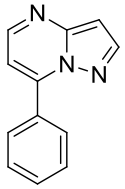


A partir de 50 mg (0.28 mmol) del hidroperóxido **137c** se obtuvieron 48 mg (76%) del compuesto **154a** como un sólido amarillo por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 4:1).

PF: 106 – 107 ºC

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	3.91 (s, 3H, OCH_3), 6.78 (d, 1H, *J* = 2.4 Hz, Ar), 6.89 (d, 1H, *J* = 4.4 Hz, Ar), 7.09 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz, PMP), 8.08 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz, PMP), 8.18 (d, 1H, *J* = 2.3 Hz, Ar), 8.51 (d, 1H, *J* = 4.4 Hz, Ar).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	161.8 (C^{4ario}), 149.9 (C^{4ario}), 148.9 (CH Ar), 144.6 (CH Ar), 130.9 (2CH PMP), 129.0 (C^{4ario}), 123.2 (C^{4ario}), 114.1 (2CH PMP), 106.5 (CH Ar), 96.8 (CH Ar), 55.5 (OCH_3).
IR ($CHCl_3$)	1255 (C-O), 777 (Ar) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{13}H_{11}N_3O$: 225.0902 Experimental: 225.0909

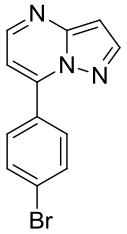
Pirazolo[1,5-*a*]pirimidina 154b



A partir de 50 mg (0.34 mmol) del hidroperóxido **137a** se obtuvieron 41 mg (61%) del compuesto **154b** como un aceite marrón por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 4:1).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	6.80 (d, 1H, *J* = 2.4 Hz, Ar), 6.91 (d, 1H, *J* = 4.3 Hz, Ar), 7.59 (m, 3H, Ph), 8.05 (d, 2H, Ph), 8.19 (d, 1H, *J* = 2.3 Hz, Ar), 8.55 (d, 1H, *J* = 4.3 Hz, Ar).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	149.9 (C^{4ario}), 149.0 (CH Ar), 145,6 (C^{4ario}), 144.7 (CH Ar), 131.1 (C^{4ario}), 131.0 (CH Ph), 129.2 (2CH Ph), 128.7 (2CH Ph), 107.3 (CH Ar), 97.1 (CH Ar).
IR ($CHCl_3$)	772 (Ar) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{12}H_9N_3$: 195.0796 Experimental: 195.0799

Pirazolo[1,5-*a*]pirimidina 154c

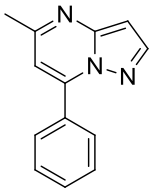


A partir de 70 mg (0.31 mmol) del hidroperóxido **137b** se obtuvieron 73 mg (86%) del compuesto **154c** como un sólido amarillo por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 4:1).

PF: 152 – 154 ºC

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	6.81 (d, 1H, *J* = 2.4 Hz, Ar), 6.90 (d, 1H, *J* = 4.3 Hz, Ar), 7.72 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, pBrPh), 7.95 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, pBrPh), 8.18 (d, 1H, *J* = 2.4 Hz, Ar), 8.55 (d, 1H, *J* = 4.3 Hz, Ar).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	149.8 (C^{4ario}), 148.9 (CH Ar), 145,7 (C^{4ario}), 144.8 (CH Ar), 132.0 (2CH pBrPh), 130.7 (2CH pBrPh), 129.9 (C^{4ario}), 125.6 (C^{4ario}), 107.1 (CH Ar), 97.3 (CH Ar).
IR ($CHCl_3$)	770 (Ar) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{12}H_8N_3Br$: 272.9902 Experimental: 272.9915

Pirazolo[1,5-*a*]pirimidina 154d



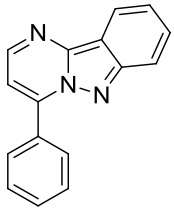
A partir de 50 mg (0.31 mmol) del hidroperóxido **137f** se obtuvieron 42 mg (67%) del compuesto **154d** como un aceite marrón por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 5:1).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	2.67 (s, 3H, CH_3), 6.66 (d, 1H, *J* = 2.3 Hz, Ar), 6.78 (s, 1H, Ar), 7.57 (m, 3H, Ph), 8.12 (m, 2H, Ph), 8.12 (d, 1H, *J* = 2.3 Hz, Ar).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	158.7 (C^{4ario}), 149.4 (C^{4ario}), 146.3 (C^{4ario}), 144.7 (CH Ar), 131.1 (C^{4ario}), 130.9 (CH Ph), 129.2 (2CH Ph), 128.7 (2CH Ph), 108.3 (CH Ar), 95.8 (CH Ar), 24.7 (CH_3).
IR ($CHCl_3$)	765 (Ar) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{13}H_{11}N_3$: 209.0953 Experimental: 209.0955

III.3.18. REACCIÓN DE HIDROPERÓXIDOS PROPARGÍLICOS CON 3-AMINOINDAZOL. SÍNTESIS DE LOS PIRIMIDO-INDAZOLES 155

A una disolución del correspondiente hidroperóxido (1 mmol) en dicloroetano (8 ml) se añadieron PPh_3AuCl (0.025 mmol), triflato de plata (0.025 mmol), ácido *p*-toluensulfónico (0.1 mmol), 3-aminoindazol (2 mmol) y, por último, agua (2 mmol). La reacción se agitó en microondas a 120ºC hasta desaparición del material de partida (c.c.f.). Cuando la reacción terminó, se neutralizó con $NaHCO_3$ (sat.) y se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. La fase orgánica se secó con $MgSO_4$, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos/AcOEt).

Pirimido[1,2-*b*]indazol 155a

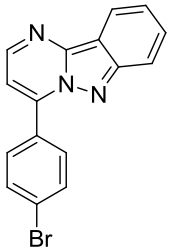


A partir de 30 mg (0.20 mmol) del hidroperóxido **137a** se obtuvieron 29 mg (69%) del compuesto **155a** como un sólido amarillento por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 5:1).

PF: 145 – 147 ºC

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	7.33 (d, 1H, *J* = 4.5 Hz, Ar), 7.36 (m, 1H, Ar), 7.63 (m, 3H, Ph), 7.67 (m, 1H, Ar), 7.89 (dt, 1H *J* = 8.7, 0.8 Hz, Ar), 8.22 (m, 2H, Ph), 8.38 (dt, 1H, *J* = 8.3, 1.1 Hz, Ar), 8.71 (d, 1H, *J* = 4.5 Hz, Ar).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	151.0 (C^{4ario}), 145.3 (C^{4ario}), 145.0 (CH Ar), 134.2 (C^{4ario}), 134.0 (C^{4ario}), 131.2 (CH Ph), 129.9 (CH Ar), 129.4 (2CH Ph), 128.9 (2CH Ph), 121.0 (CH Ar), 120.8 (CH Ar), 116.5 (CH Ar), 113.4 (C^{4ario}), 111.2 (CH Ar).
IR ($CHCl_3$)	759 (Ar) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{16}H_{11}N_3$: 245.0953 Experimental: 245.0958

Pirimido[1,2-*b*]indazol 155b

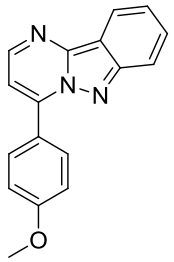


A partir de 50 mg (0.22 mmol) del hidroperóxido **137b** se obtuvieron 61 mg (85%) del compuesto **155b** como un sólido amarillento por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 5:1).

PF: 136 – 137 ºC

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	7.31 (d, 1H, *J* = 4.5 Hz, Ar), 7.35 (ddd, 1H, *J* = 8.2, 6.7, 0.8 Hz, Ar), 7.66 (ddd, 1H, *J* = 8.8, 6.7, 1.1 Hz, Ar), 7.77 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, *p*BrPh), 7.88 (d, 1H *J* = 8.7 Hz, Ar), 8.12 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, *p*BrPh), 8.37 (dt, 1H, *J* = 8.3, 1.0 Hz, Ar), 8.70 (d, 1H, *J* = 4.5 Hz, Ar).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	151.0 (C^{4ario}), 145.1 (C^{4ario}), 145.0 (CH Ar), 144.0 (C^{4ario}), 132.1 (2CH pBrPh), 130.9 (2CH pBrPh), 130.0 (CH Ar), 128.3 (C^{4ario}), 125.7 (C^{4ario}), 121.2 (CH Ar), 120.8 (CH Ar), 116.5 (CH Ar), 113.5 (C^{4ario}), 110.9 (CH Ar).
IR ($CHCl_3$)	750 (Ar) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{16}H_{10}N_3Br$: 323.0058 Experimental: 323.0045

Pirimido[1,2-*b*]indazol 155c

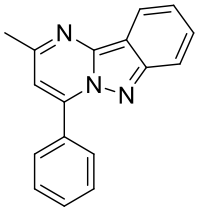


A partir de 100 mg (0.56 mmol) del hidroperóxido **137c** se obtuvieron 109 mg (71%) del compuesto **155c** como un sólido amarillento por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 3:1).

PF: 145 – 146 ºC

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	3.93 (s, 3H, CH_3), 7.13 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz, PMP), 7.28 (d, 1H, *J* = 4.6 Hz, Ar), 7.32 (m, 1H, Ar), 7.64 (ddd, 1H, *J* = 8.5, 6.6, 1.0 Hz, Ar), 7.88 (d, 1H *J* = 8.7 Hz, Ar), 8.25 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz, PMP), 8.36 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz, Ar), 8.66 (d, 1H, *J* = 4.5 Hz, Ar).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	161.8 (OC^{4ario}), 151.0 (C^{4ario}), 145.0 ($2C^{4ario}$), 145.0 (CH Ar), 131.1 (2CH PMP), 129.8 (CH Ar), 123.4 (C^{4ario}), 120.8 (CH Ar), 120.7 (CH Ar), 116.4 (CH Ar), 114.2 (2CH PMP), 113.4 (C^{4ario}), 110.4 (CH Ar), 55.5 (OCH_3).
IR ($CHCl_3$)	1255 (C-O), 750 (Ar) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{17}H_{13}N_3O$: 275.1059 Experimental: 275.1068

Pirimido[1,2-*b*]indazol 155d

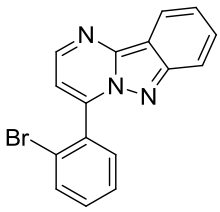


A partir de 50 mg (0.31 mmol) del hidroperóxido **137f** se obtuvieron 63 mg (78%) del compuesto **155d** como un sólido amarillento por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 6:1).

PF: 157 – 158 ºC

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	2.83 (s, 3H, CH_3), 7.18 (s, 1H, Ar), 7.27 (ddd, 1H, *J* = 8.4, 6.8, 0.8 Hz, Ar), 7.61 (m, 4H, 3H Ph + 1H Ar), 7.83 (dt, 1H *J* = 8.8, 0.8 Hz, Ar), 8.17 (m, 2H, Ph), 8.34 (dt, 1H, *J* = 8.3, 1.0 Hz, Ar).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	155.4 (C^{4ario}), 151.2 (C^{4ario}), 144.9 (C^{4ario}), 144.6 (C^{4ario}), 131.4 (C^{4ario}), 131.0 (CH Ph), 129.6 (CH Ar), 129.4 (2CH Ph), 128.8 (2CH Ph), 120.9 (CH Ar), 120.4 (CH Ar), 116.4 (CH Ar), 112.8 (C^{4ario}), 112.1 (CH Ar), 24.5 (CH_3).
IR ($CHCl_3$)	757 (Ar) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{17}H_{13}N_3$: 259.1109 Experimental: 259.1108

Pirimido[1,2-*b*]indazol 155e



A partir de 50 mg (0.22 mmol) del hidroperóxido **137g** se obtuvieron 50 mg (70%) del compuesto **155e** como un sólido amarillento por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 4:1).

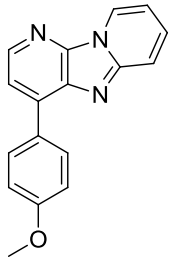
PF: 139 – 141 ºC

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	7.25 (d, 1H, *J* = 4.3 Hz, Ar), 7.36 (ddd, 1H, *J* = 8.5, 6.8, 0.9 Hz, Ar), 7.58 (m, 4H, Ar), 7.83 (dd, 1H, *J* = 7.9, 1.0 Hz, Ar), 7.88 (dt, 1H, *J* = 8.8, 0.8 Hz, Ar), 8.39 (dt, 1H, *J* = 8.2, 1.0 Hz, Ar), 8.74 (d, 1H, *J* = 4.3 Hz, Ar).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	151.1 (C^{4ario}), 144.5 (CH Ar + C^{4ario}), 144.3 (C^{4ario}), 133.6 (CH oBrPh), 133.0 (C^{4ario}), 131.9 (CH oBrPh), 131.2 (CH oBrPh), 129.9 (CH Ar), 127.7 (CH oBrPh), 123.0 (C^{4ario}), 121.2 (CH Ar), 120.8 (CH Ar), 116.8 (CH Ar), 113.6 (C^{4ario}), 112.9 (CH Ar).
IR ($CHCl_3$)	753 (Ar) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{16}H_{10}N_3Br$: 323.0058 Experimental: 323.0047

III.3.19. REACCIÓN DE HIDROPERÓXIDOS PROPARGÍLICOS CON 3-AMINOIMIDAZO[1,2-a]PIRIDINA. SÍNTESIS DE LAS IMIDAZO-DIPIRIDINAS 156

A una disolución del correspondiente hidroperóxido propargílico (1 mmol) en dicloroetano (8 ml) se añadieron PPh_3AuCl (0.025 mmol), triflato de plata (0.025 mmol), ácido *p*-toluensulfónico (0.1 mmol), 3-aminoimidazo[1,2-a]piridina (2 mmol) y, por último, agua (2 mmol). La reacción se agitó en microondas a 120ºC hasta desaparición del material de partida (c.c.f.). Cuando la reacción terminó se neutralizó con $NaHCO_3$ (sat.) y se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. La fase orgánica se secó con $MgSO_4$, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos/AcOEt).

Dipirido[1,2-*a*:3',2'-*d*]imidazol 156a

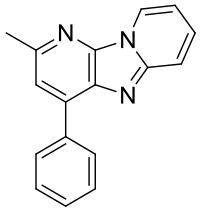


A partir de 50 mg (0.28 mmol) del hidroperóxido **137c** se obtuvieron 42 mg (55%) del compuesto **156a** como un sólido marrón por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 4:1).

PF: 126 – 128 ºC

^{1}H-RMN (700 MHz, $CDCl_3$)	3.93 (s, 3H, CH_3), 7.23 (d, 2H *J* = 7.2 Hz, PMP), 7.55 (t, 1H, *J* = 6.6 Hz, Ar), 7.84 (d, 1H, *J* = 4.5 Hz, Ar), 8.07 (d, 2H, *J* = 7.0 Hz, PMP), 8.12 (m, 1H, Ar), 8.71 (d, 1H, *J* = 4.5 Hz, Ar), 9.01 (d ancho, 1H, *J* = 6.4 Hz, Ar), 9.16 (d, *J* = 6.4 Hz, Ar).
^{13}C-RMN (175 MHz, $CDCl_3$)	162.0 (OC^{4ario}), 146.1 (CH Ar), 143.9 (C^{4ario}), 139.3 (C^{4ario}), 138.6 (C^{4ario}), 137.9 (CH Ar), 132.1 (C^{4ario}), 130.6 (2CH PMP), 125.2 (CH Ar), 124.5 (C^{4ario}), 122.7 (CH Ar), 116.6 (CH Ar), 115.5 (2CH PMP + CH Ar), 55.6 (OCH_3).
IR ($CHCl_3$)	1255 (C-O), 759 (Ar) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{17}H_{13}N_3O$: 275.1059 Experimental: 275.1055

Dipirido[1,2-*a*:3',2'-*d*]imidazol 156b

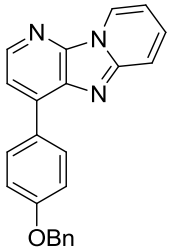


A partir de 50 mg (0.31 mmol) del hidroperóxido **137f** se obtuvieron 35 mg (43%) del compuesto **156b** como un sólido marrón por cromatografía en columna (CH_2Cl_2/AcOEt 9.5:0.5).

PF: 158 – 159 ºC

^{1}H-RMN (700 MHz, $CDCl_3$)	5.19 (s, 3H, CH_3), 7.42 (m, 1H, Ph), 7.51 (t, 1H, *J* = 6.9 Hz, Ar), 7.60 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz, Ph), 7.70 (t, 1H, *J* = 7.7 Hz, Ph), 7.73 (s, 1H, Ar), 7.86 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz, Ph), 8.02 (d, 1H, *J* = 7.7 Hz, Ph), 8.07 (t, 1H, *J* = 7.7 Hz, Ar), 8.94 (d ancho, 1H, *J* = 8.8 Hz, Ar), 9.14 (d, 1H, *J* = 6.6 Hz, Ar).
^{13}C-RMN (175 MHz, $CDCl_3$)	153.9 (C^{4ario}), 146.2 (C^{4ario}), 143.6 (C^{4ario}), 138.8 (C^{4ario}), 137.4 (C^{4ario}), 131.0 (CH Ar), 130.3 (2CH Ph), 129.9 (CH Ph), 127.5 (2CH Ph), 125.1 (CH Ar), 123.7 (CH Ar), 121.4 (C^{4ario}), 116.4 (CH Ar), 115.5 (CH Ar), 24.4 (CH_3).
IR ($CHCl_3$)	756 (Ar) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{17}H_{13}N_3$: 259.1109 Experimental: 259.1115

Dipirido[1,2-*a*:3',2'-*d*]imidazol 156c



A partir de 40 mg (0.16 mmol) del hidroperóxido **137j** se obtuvieron 27 mg (49%) del compuesto **156c** como un sólido marrón por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 3:1).

PF: 162 – 164 ºC

^{1}H-RMN (700 MHz, $CDCl_3$)	5.19 (s, 2H, OCH_2), 7.31 (d, 2H, *J* = 7.8 Hz, Sistema para), 7.36 (t, 1H, *J* = 7.4 Hz, Ph), 7.43 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz, Ph), 7.49 (d, 2H, *J* = 7.2 Hz, Ph), 7.55 (t, 1H, *J* = 6.8 Hz, Ar), 7.83 (d, 1H, *J* = 4.9 Hz, Ar), 8.07 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz, Sistema para), 8.12 (t, 1H, *J* = 7.7 Hz, Ar), 8.71 (d, 1H, *J* = 4.9 Hz, Ar), 9.00 (d ancho, 1H, *J* = 7.4 Hz, Ar), 9.16 (d, 1H, *J* = 6.6 Hz, Ar).
^{13}C-RMN (175 MHz, $CDCl_3$)	162.2 (OC^{4ario}), 146.1 (CH Ar), 143.8 (C^{4ario}), 139.3 (C^{4ario}), 138.5 (C^{4ario}), 137.9 (C^{4ario}) 136.4 (CH Ar), 135.1 (C^{4ario}), 130.6 (2CH Sistema para), 128.6 (2CH Ph), 128.1 (CH Ph), 127.7 (2CH Ph), 125.2 (CH Ar), 124.7 (C^{4ario}), 122.8 (CH Ar), 116.6 (CH Ar), 116.3 (2CH Sistema para), 115.5 (CH Ar), 70.2 (OCH_2).

IR ($CHCl_3$)	1251 (C-O), 750 (Ar) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{23}H_{17}N_3O$: 351.1372 Experimental: 351.1377

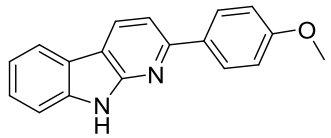
III.3.20. REACCIÓN DE HIDROPERÓXIDOS PROPARGÍLICOS CON 2-AMINOINDOL. SÍNTESIS DE LAS α-CARBOLINAS 159 Y DE LAS BENZOINDOLIL AMINAS 160

A una disolución del correspondiente hidroperóxido (1 mmol) en dicloroetano (8 ml) se añadieron PPh_3AuCl (0.025 mmol), triflato de plata (0.025 mmol), ácido *p*-toluensulfónico (0.1 mmol), 2-aminoindol (2 mmol) y, por último, agua (2 mmol). La reacción se agitó en microondas a 120ºC hasta desaparición del material de partida (c.c.f.). Cuando la reacción terminó se neutralizó con $NaHCO_3$ (sat.) y se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. La fase orgánica se secó con $MgSO_4$, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos/AcOEt).

- ***Reacción del hidroperóxido 137c***

A partir de 40 mg (0.22 mmol) del hidroperóxido **137c** se obtuvieron 18 mg (30%) del compuesto menos polar **159a** y 17 mg (28%) del compuesto más polar **160a** por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 4:1).

α-Carbolina 159a



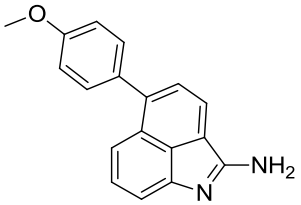
Sólido marrón rojizo

PF: 143 – 145 ºC

^{1}H-RMN (700 MHz, $CDCl_3$)	3.91 (s, 3H, OCH_3), 7.14 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, PMP), 7.44 (m, 1H, Ar), 7.63 (m, 2H, Ar), 7.68 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz, Ar), 8.10 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz, Ar), 8.16 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, PMP), 8.67 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz, Ar), 11.65 (s ancho, 1H, NH).
^{13}C-RMN (175 MHz, $CDCl_3$)	162.7 (OC^{4ario}), 145.6 (C^{4ario}), 145.1 (C^{4ario}), 138.7 (C^{4ario}), 135.0 (CH Ar), 130.2 (C^{4ario}), 129.4 (CH Ar), 129.3 (2CH PMP), 122.8 (CH Ar), 121.2 (CH Ar), 119.4 (C^{4ario}), 119.3 (C^{4ario}), 115.5 (2CH PMP), 113.1 (CH Ar), 111.7 (CH Ar), 55.6 (OCH_3).
IR ($CHCl_3$)	3223 (NH), 1254 (C-O), 748 (Ar) cm^{-1}.

Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{18}H_{14}N_2O$: 274.1106 Experimental: 274.1102

Benzoindolil amina 160a



Sólido marrón rojizo

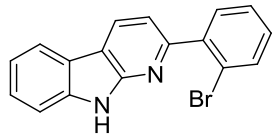
PF: 136 – 138 ºC

^{1}H-RMN (700 MHz, $CDCl_3$)	3.95 (s, 3H, OCH_3), 7.13 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, PMP), 7.16 (d, 1H, *J* = 5.4 Hz, Ar), 7.48 (t, 1H, *J* = 7.3 Hz, Ar), 7.56 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz, Ar), 7.66 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, PMP), 7.79 (d, 1H, *J* =8.0 Hz, Ar), 8.39 (d, 1H, *J* = 5.3 Hz, Ar).
^{13}C-RMN (175 MHz, $CDCl_3$)	161.3 (NC^{4ario}), 160.6 (OC^{4ario}), 149.7 (C^{4ario}), 147.8 (C^{4ario}), 140.7 (CH Ar), 138.7 (C^{4ario}), 130.0 (2CH PMP), 127.7 (CH Ar), 122.7 (CH Ar), 120.6 (CH Ar), 120.3 (C^{4ario}), 115.6 (C^{4ario}), 114.6 (C^{4ario}), 114.3 (2CH PMP), 111.7 (CH Ar), 55.4 (OCH_3).
IR ($CHCl_3$)	3145 (NH_2), 1252 (C-O), 746 (Ar) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{18}H_{14}N_2O$: 274.1106 Experimental: 274.1094

- ***Reacción del hidroperóxido 137i***

A partir de 50 mg (0.22 mmol) del hidroperóxido **137i** se obtuvieron 18 mg (26%) del compuesto menos polar **159b** y 16 mg (23%) del compuesto más polar **160b** por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 5:1).

α-Carbolina 159b



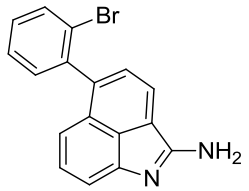
Sólido marrón rojizo

PF: 96 – 98 ºC

^{1}H-RMN (700 MHz, $CDCl_3$)	7.40 (m, 2H, Ar + oBrPh), 7.50 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz, oBrPh), 7.52 (t, 1H, *J* = 7.4 Hz, Ar), 7.58 (t, 1H, *J* = 8.1 Hz, Ar), 7.61 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz, Ar), 7.72 (dd, 1H, *J* = 6.4, 1.3 Hz, oBrPh), 7.78 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, oBrPh), 8.13 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz, Ar), 8.61 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz, Ar),

^{13}C-RMN (175 MHz, $CDCl_3$)	144.4 (C^{4ario}), 144.2 (C^{4ario}), 139.1 (C^{4ario}), 134.0 (CH Ar), 133.5 (CH oBrPh), 132.4 (CH oBrPh), 131.8 (oBrPh), 129.7 (CH Ar), 128.2 (C^{4ario}), 127.0 (CH OBrPh), 125.4 (C^{4ario}), 124.6 (C^{4ario}), 122.2 (CH Ar), 121.4 (CH Ar), 116.7 (CH Ar), 112.5 (CH Ar).
IR ($CHCl_3$)	3210 (NH), 751 (Ar) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{17}H_{11}N_2Br$: 322.0106 Experimental: 322.0107

Benzoindolil amina 160b



Sólido marrón rojizo

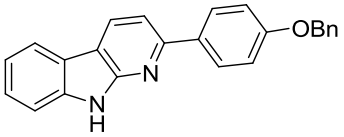
PF: 127 – 129 ºC

^{1}H-RMN (700 MHz, $CDCl_3$)	7.07 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz, oBrPh), 7.14 (m, 1H, Ar), 7.44 (m, 1H, Ar), 7.47 (m, 2H, oBrPh), 7.52 (td, 1H, *J* = 7.4, 0.8 Hz, oBrPh), 7.56 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz, Ar), 7.84 (d, 1H, *J* = 7.7 Hz, Ar), 8.56 (d, 1H, *J* = 4.8 Hz, Ar).
^{13}C-RMN (175 MHz, $CDCl_3$)	151.4 (NC^{4ario}), 144.5 (C^{4ario}), 143.5 (CH Ar), 139.2 (C^{4ario}), 138.9 (C^{4ario}), 133.2 (CH oBrPh), 130.4 (CH oBrPh), 130.1 (CH oBrPh), 127.7 (CH Ar), 127.2 (CH oBrPh), 122.5 (CH Ar), 122.3 (C^{4ario}), 120.4 (C^{4ario}), 120.3 (CH Ar), 116.4 (C^{4ario}), 115.3 (C^{4ario}), 111.4 (CH Ar).
IR ($CHCl_3$)	3156 (NH_2), 747 (Ar) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{17}H_{11}N_2Br$: 322.0106 Experimental: 322.0102

- ***Reacción del hidroperóxido 137j***

A partir de 45 mg (0.18 mmol) del hidroperóxido **137j** se obtuvieron 15 mg (24%) del compuesto menos polar **159c** y 16 mg (25%) del compuesto más polar **160c** por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 6:1).

α-Carbolina 159c

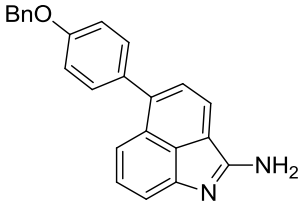


Sólido marrón rojizo

PF: 87 – 89 ºC

^{1}H-RMN (700 MHz, $CDCl_3$)	5.18 (s, 2H, OCH_2), 7.21 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, BnO*Ph*), 7.43 (m, 6H, Ph+Ar), 7.65 (m, 2H, Ar), 7.68 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz, Ar), 8.11 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz, Ar), 8.16 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, BnO*Ph*), 8.69 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz, Ar), 11.83 (s ancho, 1H, NH).
^{13}C-RMN (175 MHz, $CDCl_3$)	161.9 (OC^{4ario}), 145.4 (C^{4ario}), 145.0 (C^{4ario}), 138.8 (C^{4ario}), 136.0 (C^{4ario}), 135.1 (CH Ar), 129.5 (CH Ar), 129.3 (2CH BnO*Ph*), 128.8 (2CH Ph), 128.3 (CH Ph), 127.5 (2CH Ph), 127.5 (C^{4ario}), 122.9 (CH Ar), 121.2 (CH Ar), 119.6 (C^{4ario}), 119.3 (C^{4ario}), 116.3 (2CH BnO*Ph*), 113.1 (CH Ar), 111.7 (CH Ar), 70.3 (OCH_2).
IR ($CHCl_3$)	3220 (NH), 1249 (C-O), 744 (Ar) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{24}H_{18}N_2O$: 350.1419 Experimental: 350.1424

Benzoindolil amina 160c



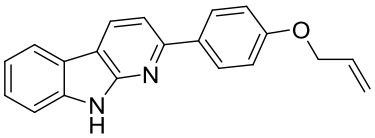
Sólido marrón rojizo

PF: 139 – 141 ºC

^{1}H-RMN (700 MHz, $CDCl_3$)	5.22 (s, 2H, OCH_2), 7.18 (t, 1H, *J* = 7.6 Hz, Ar), 7.21 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, BnO*Ph*), 7.37 (m, 1H, Ar), 7.39 (m, 1H, Ph), 7.45 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz, Ph), 7.52 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz, Ph), 7.53 (m, 1H, Ar), 7.67 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, BnO*Ph*), 7.82 (d, 1H, *J* =8.0 Hz, Ar), 8.34 (s ancho, 1H, Ar).
^{13}C-RMN (175 MHz, $CDCl_3$)	164.9 (NC^{4ario}), 160.2 (OC^{4ario}), 149.3 (C^{4ario}), 145.0 (C^{4ario}), 138.8 (CH Ar), 136.4 (C^{4ario}), 133.0 (C^{4ario}), 130.1 (2CH BnO*Ph*), 128.7 (2CH Ph), 128.4 (CH Ar), 128.3 (CH Ph), 127.6 (2CH Ph), 122.7 (CH Ar), 121.3 (CH Ar), 119.9 (C^{4ario}), 116.3 (C^{4ario}), 116.2 (C^{4ario}), 115.4 (2CH BnO*Ph*), 112.3 (CH Ar), 70.2 (OCH_2).
IR ($CHCl_3$)	3210 (NH_2), 1244 (C-O), 745 (Ar) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{24}H_{18}N_2O$: 350.1419 Experimental: 350.1410

- ***Reacción del hidroperóxido 137c***

α-Carbolina 152d



A partir de 50 mg (0.25 mmol) del hidroperóxido **137k** se obtuvieron 23 mg (32%) del compuesto **152d** como un sólido marrón por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 4:1).

PF: 151 – 152 ºC

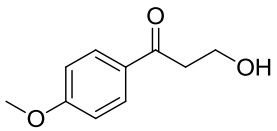
^{1}H-RMN (700 MHz, $CDCl_3$)	4.64 (d, 2H, *J* = 5.3 Hz, OCH_2), 5.35 (dd, 1H, *J* = 10.5, 1.3 Hz, =C*H*H), 5.47 (dd, 1H, *J* = 17.3, 1.4, Hz, =CH*H*), 6.09 (ddt, 1H, *J* = 17.2, 10.6, 5.3 Hz, =CH), 7.13 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, AlilO-*Ph*), 7.41 (m, 1H, Ar), 7.58 (m, 2H, Ar), 7.66 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz, Ar), 8.09 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz, Ar), 8.13 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, AlilO-*Ph*), 8.60 (d, 1H *J* = 8.1 Hz, Ar).
^{13}C-RMN (175 MHz, $CDCl_3$)	161.1 (OC^{4ario}), 147.5 (C^{4ario}), 146.7 (C^{4ario}), 138.7 (C^{4ario}), 133.5 (CH Ar), 132.5 (=CH), 132.4 (C^{4ario}), 129.0 (2CH AlilO-*Ph*), 128.7 (CH Ar), 122.2 (CH Ar), 121.1 (CH Ar), 119.8 (C^{4ario}), 118.3 ($=CH_2$), 118.0 (C^{4ario}), 115.9 (2CH AlilO-*Ph*), 112.6 (CH Ar), 111.9 (CH Ar), 69.0 (OCH_2).
IR ($CHCl_3$)	3207 (NH), 1247 (C-O), 745 (Ar).
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{20}H_{16}N_2O$: 300.1263 Experimental: 300.1257

III.3.21. REACCIÓN DE ALCOHOL Y ACETATO PROPARGÍLICOS CON AMINAS CATALIZADA POR ORO

A una disolución del correspondiente alcohol o acetato propargílico (1 mmol) en diclorometano (8 ml) se añadieron PPh_3AuCl (0.025 mmol), triflato de plata (0.025 mmol), ácido *p*-toluensulfónico (0.1 mmol), la amina correspondiente (2 mmol) y, por último, agua (2 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente hasta desaparición del material de partida (c.c.f). Cuando la reacción terminó se neutralizó con $NaHCO_3$ (sat.) y se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. La fase orgánica se secó con $MgSO_4$, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos/AcOEt).

A partir de 100 mg (0.57 mmol) del acetato propargílico **147b** se obtuvieron 2 mg de la quinolina **152a** (1%) y se recuperaron 73 mg del material de partida sin reaccionar (58%).

β-Hidroxicetona 162



A partir de 70 mg (0.43 mmol) del alcohol **120c** se obtuvieron 45 mg (57%) del compuesto **162** como un sólido marrón por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 5:1).

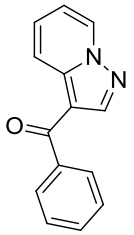
PF: 62 – 64 ºC

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	2,73 (t, 1H, *J* = 6.4 Hz, OH), 3.19 (t, 2H, *J* = 5.4 Hz, CH_2-CO), 3.89 (s, 3H, OCH_3), 4.03 (c, 2H, *J* = 5.7 Hz, CH_2-OH), 6.96 (d, 2H, *J* = 9.1 Hz, PMP), 7.96 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz, PMP).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	199.1 (C=O), 163.8 (OC^{4ario}), 130.4 (2CH PMP), 129.7 (C^{4ario}), 113.8 (2CH PMP), 58.3 (OCH_2), 55.5 (OCH_3), 39.9 (CH_2-CO).
IR ($CHCl_3$)	3154 (OH), 1675 (C=O), 1259 (C-O) cm^{-1}.
EM–ES (m/z)	180 (M^+, 19), 135.10 (M^+-45, 100), 107.10 (M^+-73, 11).

III.3.22. REACCIÓN DE HIDROPERÓXIDOS PROPARGÍLICOS CON ILUROS DE *N*-BENZOILIMINOPIRIDINIO.

A una disolución del correspondiente hidroperóxido (1 mmol) en dicloroetano (8 ml) se añadieron PPh_3AuCl (0.025 mmol), triflato de plata (0.025 mmol), ácido *p*-toluensulfónico (0.1 mmol), el iluro de *N*-benzoiliminopiridinio correspondiente (2 mmol) y, por último, agua (2 mmol). La reacción se agitó en microondas a 120ºC hasta desaparición del material de partida (c.c.f.). Cuando la reacción terminó se neutralizó con $NaHCO_3$ (sat.) y se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. La fase orgánica se secó con $MgSO_4$, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos/AcOEt).

Pirazolo[1,5-*a*]piridina 170a

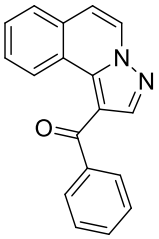


A partir de 50 mg (0.34 mmol) del hidroperóxido **137a** se obtuvieron 31 mg (41%) del compuesto **170a** como un sólido marrón por cromatografía en columna (CH_2Cl_2/AcOEt 9:1).

PF: 98 – 100 ºC

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	7.22 (dd, 1H, *J* = 7.7, 0.9 Hz, Ar), 7.62 (m, 5H, 3H Ph + 2H Ar), 7.95 (m, 2H, Ph), 8.40 (s ancho, 1H, Ar), 8.64 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz, Ar).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	190.3 (C=O), 146.9 (C^{4ario}), 140.7 (CH Ar), 134.4 (CH Ar), 133.7 (C^{4ario}), 132.7 (CH Ar), 132.2 (CH Ph), 129.1 (2CH Ph), 127.2 (2CH Ph), 124.2 (CH Ar), 122.8 (C^{4ario}), 121.0 (CH Ar).
IR ($CHCl_3$)	1661 (C=O), 709 (Ar) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{14}H_{10}N_2O$: 222.0793 Experimental: 222.0787

Pirazolo[5,1-*a*]isoquinolina 171a

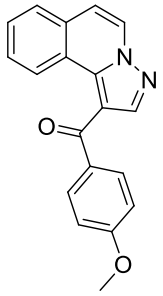


A partir de 50 mg (0.34 mmol) del hidroperóxido **137a** se obtuvieron 49 mg (53%) del compuesto **171a** como un sólido marrón por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 6:1).

PF: 158 – 160 ºC

^{1}H-RMN (700 MHz, $CDCl_3$)	7.31 (d, 1H, *J* = 7.2 Hz, Ar), 7.55 (t, 2H, *J* = 7.7 Hz, Ph), 7.63 (t, 1H, *J* = 7.4 Hz, Ph), 7.70 (m, 2H, Ar), 7.84 (m, 1H, Ar), 7.94 (m, 1H, Ph), 8.17 (s, 1H, Ar), 8.37 (d, 1H, *J* = 7.2 Hz, Ar), 9.49 (d, 1H, *J* = 7.9 Hz, Ar).
^{13}C-RMN (175 MHz, $CDCl_3$)	190.3 (C=O), 147.0 (CH Ar + C^{4ario}), 140.2 (C^{4ario}), 132.2 (CH Ph), 131.7 (C^{4ario}), 130.7 (C^{4ario}), 129.8 (CH Ar), 129.7 (2CH Ph), 128.4 (2CH Ph), 128.1 (CH Ar), 127.3 (CH Ar), 127.1 (CH Ar), 126.2 (CH Ar), 124.5 (C^{4ario}), 115.4 (CH Ar).
IR ($CHCl_3$)	1641 (C=O), 697 (Ar) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{18}H_{12}N_2O$: 272.0950 Experimental: 272.0955

Pirazolo[5,1-*a*]isoquinolina 171b

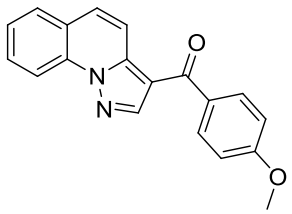


A partir de 50 mg (0.28 mmol) del hidroperóxido **137c** se obtuvieron 58 mg (69%) del compuesto **171b** como un sólido marrón por cromatografía en columna (hexanos/AcOEt 4:1).

PF: 133 – 135 ºC

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	3.92 (s, 3H, OCH_3), 7.03 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz, PMP), 7.27 (d, 1H, *J* = 7.3 Hz, Ar), 7.66 (m, 2H, Ar), 7.81 (m, 1H, Ar), 7.96 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, PMP), 8.17 (s, 1H, Ar), 8.36 (d, 1H, *J* = 7.3 Hz, Ar), 9.21 (m, 1H, Ar).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	189.2 (C=O), 163.1 (OC^{4ario}), 146.2 (CH Ar), 146.0 (C^{4ario}), 132.6 (C^{4ario}), 132.1 (2CH PMP), 131.0 (C^{4ario}), 130.5 (C^{4ario}), 129.6 (CH Ar), 128.0 (CH Ar), 127.1 (CH Ar), 127.0 (CH Ar), 126.1 (CH Ar), 124.5 (C^{4ario}), 115.1 (CH Ar), 113.7 (2CH PMP), 55.5 (OCH_3).
IR ($CHCl_3$)	1634 (C=O),1256 (C-O), 764 (Ar) cm^{-1}.
Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{19}H_{14}N_2O_2$: 302.1055 Experimental: 302.1047

Pirazolo[1,5-*a*]quinolina 172a



A partir de 50 mg (0.28 mmol) del hidroperóxido **137c** se obtuvieron 40 mg (48%) del compuesto **172a** como un sólido marrón por cromatografía en columna (CH_2Cl_2/AcOEt 9.5:0.5).

PF: 126 – 127 ºC

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$)	3.93 (s, 3H, OCH_3), 7.04 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, PMP), 7.58 (ddd, 1H, *J* = 8.0, 7.3, 1.2 Hz, Ar), 7.79 (d, 1H, *J* = 9.2 Hz, Ar), 7.79 (ddd, 1H, *J* = 8.5, 7.3, 1.5 Hz, Ar), 7.89 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz, Ar), 7.95 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, PMP), 8.31 (d, 1H *J* = 9.3 Hz, Ar), 8.36 (s, 1H, Ar), 8.68 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, Ar).
^{13}C-RMN (75 MHz, $CDCl_3$)	188.4 (C=O), 162.8 (OC^{4ario}), 144.4 (CH Ar), 139.9 (C^{4ario}), 134.2 (C^{4ario}), 132.4 (C^{4ario}), 131.2 (2CH PMP), 130.3 (CH Ar), 128.9 (CH Ar), 128.5 (CH Ar), 125.8 (CH Ar), 124.1 (C^{4ario}), 117.5 (CH Ar), 116.1 (CH Ar), 114.2 (C^{4ario}), 113.8 (2CH PMP), 55.5 (OCH_3).
IR ($CHCl_3$)	1604 (C=O), 1255 (C-O), 686 (Ar) cm^{-1}.

Masa exacta – ES	Calculada M^+ para $C_{19}H_{14}N_2O_2$: 302.1055 Experimental: 302.1045

RESUMEN Y CONCLUSIONES

RESUMEN Y CONCLUSIONES

El trabajo de investigación recogido en la presente Memoria ha pretendido contribuir al desarrollo de nuevas metodologías de ciclación y/o reagrupamiento de alenos y alquinos catalizadas por metales, para la preparación de compuestos estructuralmente novedosos y con potencial interés biológico.

Las principales conclusiones de este estudio se resumen a continuación:

1- Se han investigado las reacciones de ciclación de alenil-carbamatos catalizadas por oro, observándose que la temperatura a la que se lleva a cabo la reacción controla la regioselectividad de la misma y permite el desarrollo de rutas selectivas de síntesis de diferentes 6-metilen-1,3-oxazinan-2-onas y 6-metil-3,4-dihidro-1,3-oxazin-2-onas funcionalizadas, algunas de ellas incluso fusionadas o híbridas con otros heterociclos biológicamente interesantes tales como β-lactamas o indoles. La preparación de estos heterociclos sucede como resultado de una ciclación 6-*endo* o 6-*exo* del oxígeno carbonílico del grupo *t*-butoxicarbonilo al carbono central alénico. Además, los cálculos computacionales indican que este proceso podría ser visto como un ejemplo de control cinético y control termodinámico, siendo las 1,3-oxazinonas con el doble enlace exocíclico los productos de control cinético, ya que se obtienen a temperatura ambiente, y las 1,3-oxazinonas con el doble enlace endocíclico los productos de control termodinámico, ya que se obtienen a alta temperatura.

2- Se han estudiado las reacciones de heterociclación con acoplamiento cruzado catalizadas por paladio de α-alenoles β-lactámicos con acetatos Baylis–Hillman. Esta reacción, además de ser el primer ejemplo de este tipo de acoplamiento, permitió la preparación de derivados espirocíclicos de β-lactama. Por otra parte, se ha descubierto que el grupo electroatractor presente en el aducto Baylis–Hillman puede variar la reactividad, produciéndose una reacción S_N2', en el caso de que el grupo electroatractor sea un grupo éster, y una S_N1, en el caso de un grupo ciano.

3- Se ha llevado a cabo la reacción de heterociclación/acoplamiento cruzado de β,γ-alenildioles con acetatos α-alénicos que ha permitido sintetizar de forma quimio- y regiocontrolada 1,3-butadienil-3,6-dihidropiranos enantiopuros. Con esta reacción se ha demostrado que es posible la preparación de heterociclos de seis eslabones por reacción de acoplamiento de dos alenos. Se ha llevado a cabo, asimismo, un estudio teórico que ha permitido elucidar el mecanismo por el que transcurre el proceso, y justificar así los resultados experimentales obtenidos discriminando entre los diversos caminos de reacción posibles.

4- Se ha estudiado la reacción de carbociclación de bis(indol-α-alenoles) catalizada por paladio que ha permitido la síntesis de bis-carbazoles en condiciones suaves, mediante un proceso de carbociclación 6-*endo* quimio- y regioselectivo, seguido de un acoplamiento cruzado con una molécula de bromuro de alilo.

5- Se ha desarrollado una síntesis en tres pasos promovida por metales de diversas estructuras macrocíclicas mediante bis-alenilación, bis-heterociclación catalizada por oro o paladio y metátesis. Así, se ha conseguido la preparación de estructuras macrocíclicas aromáticas, β-lactámicas o derivadas de azúcares. Además, con este estudio ha quedado patente la importancia de los carbenos de rutenio en este tipo de reacciones, ya que, a pesar de presentar estructuras semejantes, se ha podido comprobar que los ligandos de los catalizadores juegan un papel fundamental en cuanto a selectividad *Z/E* se refiere.

6- Se han estudiado diferentes reacciones de oxi- o aminociclación catalizadas por metales nobles, utilizando como material de partida un α-amino-β-hidroxi aleno, sustrato accesible a partir del aldehído de Garner. De esta manera, se ha logrado la síntesis de diferentes 2,5-dihidro-1*H*-pirroles y 3,6-dihidro-2*H*-piranos funcionalizados. Así se ha observado que tanto la elección del catalizador como los sustituyentes permiten dirigir la heterociclación en un sentido u otro.

7- Se ha investigado la divergencia en la reacción de expansión de anillo de alquinoles y alenoles β-lactámicos catalizada por cloruro de hierro (III). La utilización de alenoles β-lactámicos produjo exclusivamente γ-lactonas mientras que los alquinoles β-lactámicos dieron lugar de forma preferente o única a pirroles. Además, se ha desarrollado un método para la síntesis de tetrahidropiridinas fusionadas a γ-lactonas mediante catálisis de oro.

8- Se ha descrito la reacción catalizada por sales de Au(I) de hidroperóxidos propargílicos en presencia de diferentes nucleófilos tanto oxigenados, como carbonados y nitrogenados, tales como alcoholes alifáticos, fenoles, indoles, 2-hidroxinaftaleno-1,4-diona, azidas y aminas aromáticas. Esta reacción ha permitido la síntesis de diferentes cetonas β-funcionalizadas, así como de diferentes azaciclos aromáticos. Estas transformaciones ocurren a través de un reordenamiento del hidroperóxido a una cetona α,β-insaturada seguido de una reacción de Michael y, en el caso de los azaciclos, de una ciclación final catalizada por un ácido de Brönsted. Además, algunas de las cetonas β-funcionalizadas resultantes han sido utilizadas para la preparación selectiva de policiclos fusionados cuyo esqueleto está presente en

algunos productos naturales. También se ha estudiado la reacción de estos hidroperóxidos con iluros de *N*-benzoiliminopiridinio que, a través de una reacción de cicloadición [3+2], ha dado lugar a la formación de diferentes derivados de pirazolo-piridina. Para completar el estudio de esta reacción, se han llevado a cabo varios experimentos de control y marcaje isotópico, así como cálculos computacionales.

SUMMARY

SUMMARY

Introduction

For some time allenes were considered simple curiosities because of their apparent unstable nature. However, in the last few years the chemistry of allenes has been extensively studied since they have shown an interesting reactivity and selectivity affording complex structures in a limited number of steps. Among the broad range of reactions of this kind of compounds, intramolecular cyclization of allenes bearing a nucleophilic substituent are of particular interest. The appearance of regioselectivity problems in these cyclization processes has led to the development of a wide spectrum of metal catalyzed methodologies that aim to control this issue.

On the other hand, in spite that regioselectivity problems are of lower importance in alkynes, the study of their metal catalyzed reactions has also attracted the attention of chemists.

From the point of view of metal catalysis, gold and palladium have been the most successful metals, particularly in the activation of multiple C–C bonds. However, other catalysts are becoming increasingly attractive.

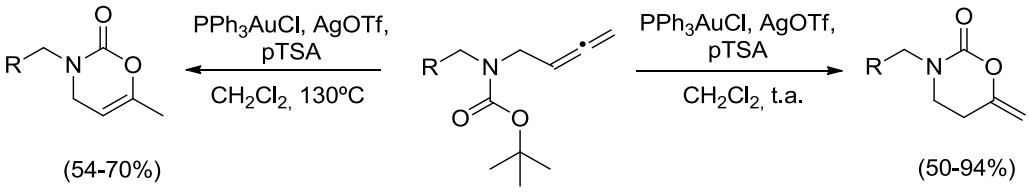
Objectives

The aim of this PhD Thesis is to develop new methodologies for the metal catalyzed cyclization and/or functionalization of different allenyl and alkynyl compounds in order to synthesize novel complex structures with potential biological activity. In particular, we have focused our attention in three different aspects: *i)* the development of novel cyclization reactions of allenes; *ii)* the study of iron-catalyzed reactions that show the divergence between an allenyl and an alkynyl moiety; and *iii)* the study of the gold-catalyzed reactions of propargylic hydroperoxides with a variety of nucleophiles.

Results

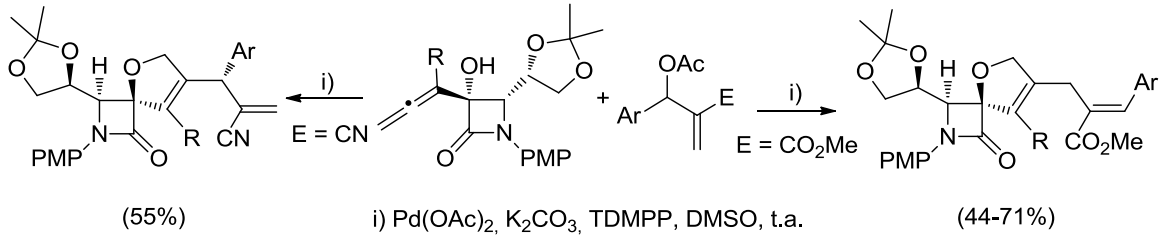
First of all, different regioselective processes of cyclization of allenes have been investigated. Special attention has been paid to oxycyclization reactions of a variety of allenols, but processes including carbocyclization and aminocyclization have also been studied.

Regarding allenyl-carbamates reactivity, a combined experimental and computational study on regioselective gold-catalyzed synthetic routes to 1,3-oxazin-2-one derivatives from easily accessible allenic carbamates has been carried out. It has been observed that the temperature is a decisive factor in the process since room temperature leads to the formation of 1,3-oxazinan-2-ones (kinetically controlled products), and performing the reaction at 130ºC in a sealed tube allows the synthesis of 1,3-oxazin-2-one derivatives (thermodynamically favoured) (Scheme 1).



Scheme 1

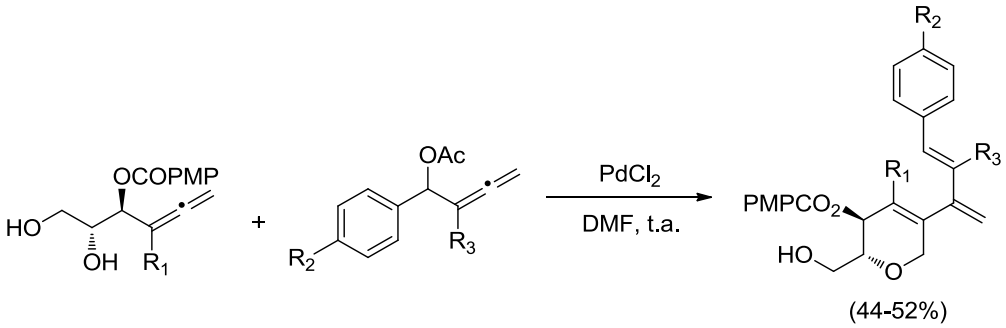
Palladium catalyzed cyclization/cross-coupling reactions of allenols are powerful tools that allow the achievement of high complexity in a single experimental step. For this reason, the reaction between a Baylis–Hillman adduct and an allene moiety has been studied, particularly the novel domino heterocyclization/cross-coupling reaction of β-lactamic α-allenols and Baylis–Hillman acetates, which furnishes [(2,5-dihydrofuran-3-yl)methyl]acrylate derivatives, products of the S_N2' substitution. A first 5-*endo* oxycyclization gives rise to the formation of the dihydrofuran ring. Interestingly, when a Baylis–Hillman adduct containing nitrile is used, the reaction leads exclusively to the spiroazetidinone product from a regio- and diastereospecific S_N1 substitution (Scheme 2).



Scheme 2

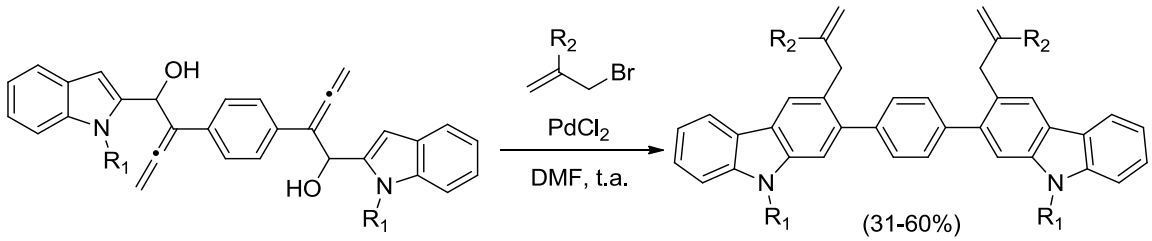
Furthermore, a chemo- and regiocontrolled palladium-catalyzed methodology starting from β,γ-allendiols and α-allenic acetates has provided access to enantiopure 3,6-dihydropyrans bearing a buta-1,3-dienyl moiety. Thus, it has been demonstrated for the first time that the preparation of six-membered heterocycles through cross-coupling reactions of two different allenes can be accomplished. The heterocyclization/cross coupling reaction mechanism has been studied experimentally and computationally. The six-membered heterocycle arises from an exclusive 6-*endo* oxycyclization of the secondary hydroxyl group

to the terminal allene carbon with concomitant carbon–carbon cross-coupling at the central allene carbon of the α-allenic acetate (Scheme 3).



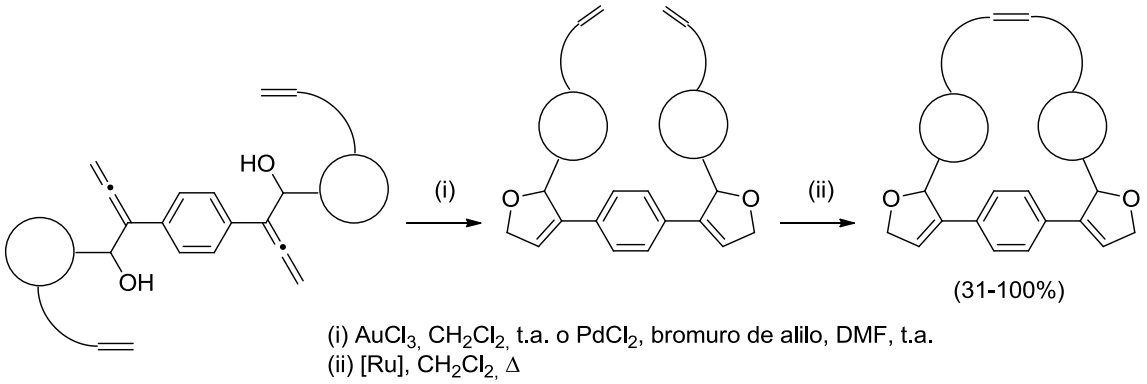
Scheme 3

Palladium-catalyzed double carbocyclization of easily accessible indole-tethered allenols allows the efficient synthesis of bis(carbazole) derivatives under mild conditions. The mechanism involves an intramolecular chemo- and regioselective 6-*endo* carbocyclization reaction to give the carbazole ring which reacts with allyl bromide and generates the final products (Scheme 4).



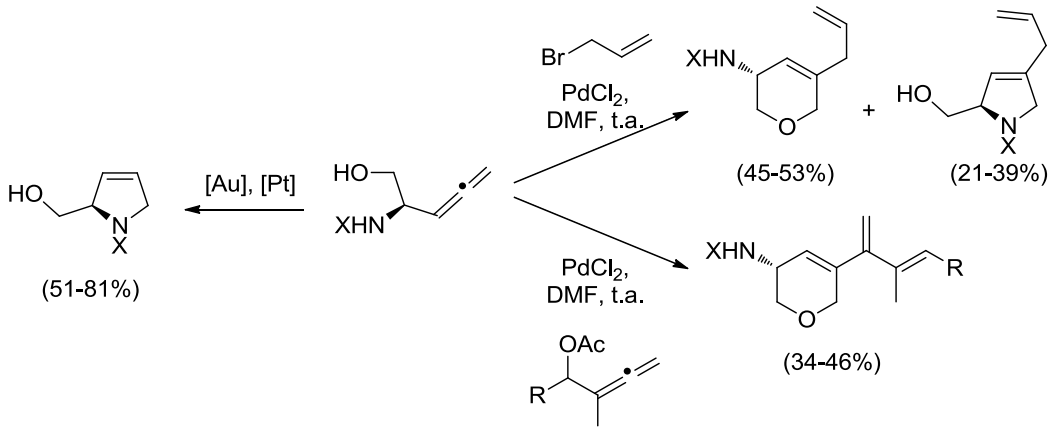
Scheme 4

Continuing with the study of bis-allenols, a three-steps metal-promoted allene-based preparation of macrocyclic bis(heterocycles) from aldehydes has been accomplished using Barbier type reaction, gold- or palladium-catalyzed heterocyclization and ring-closing metathesis (Scheme 5).



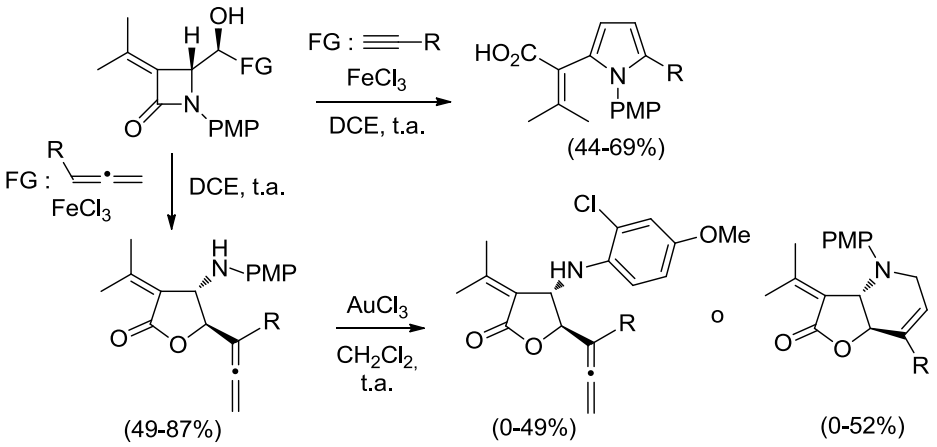
Scheme 5

The reactivity of an α-amino-β-hydroxy-allene derived from Garner aldehyde has been investigated with the aim of addressing the regioselectivity problem. The syntheses of different 2,5-dihidro-1*H*-pyrroles and 3,6-dihidro-2*H*-pyrans have been achieved through an amino- or an oxycyclization pathway, respectively. It has been observed that the choice of catalyst and substituents plays a crucial role in directing the reactivity towards the *N*- or *O*-cyclization (Scheme 6).



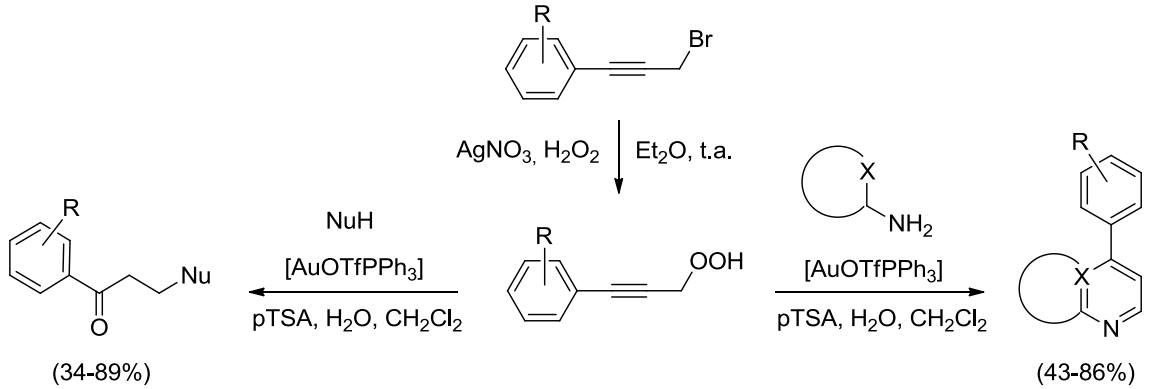
Scheme 6

Secondly, a divergent ring expansion reaction catalyzed by iron(III) chloride starting from 2-azetidinone-tethered alkynols and allenols has been investigated. These starting materials have been readily prepared from an isopropylidene β-lactam aldehyde. Worthy of note, in contrast to the iron-catalyzed reactions of β-lactam allenols which lead to γ-lactones, the reaction of β-lactam alkynols under identical conditions gives pyrroles. The iron-catalyzed formation of pyrroles may proceed through a Meyer–Schuster rearrangement followed by β-lactam ring opening and cyclization by attack of the amino group to the ketone. Furthermore, the gold-catalyzed *6-endo* aminocyclization of the obtained allenic γ-lactones has been explored, giving access to fused tetrahydropyridines (Scheme 7).



Scheme 7

Finally, controlled gold-catalyzed reactions of primary and secondary propargylic hydroperoxides with a variety of *O*-, *N*- and *C*-nucleophiles including alcohols, phenols, 2-hydroxynaphthalene-1,4-dione, indoles, amines and azides have been developed. This methodology allows the direct and efficient synthesis of β-functionalized ketones. Moreover, the utility of some of the resulting products for the selective preparation of fused polycycles and for the synthesis of triazoles has been demonstrated. In addition, density functional theory (DFT) calculations and ^{18}O-labeling experiments were performed to obtain an insight into various aspects of the controlled reactivity of propargylic hydroperoxides with external nucleophiles under gold catalysis. In the same context, the gold-acid co-catalyzed synthesis of a variety of fused azaheterocycles from propargylic hydroperoxides and activated aromatic amines has been achieved. The overall tandem process consists in a gold-catalyzed hydroperoxide rearrangement/aza-Michael reaction followed by a final acid-catalyzed cyclization. Furthermore, the reaction of the propargylic hydroperoxides with 2-aminoindole and different *N*-benzoyliminopyridinium ylides that gives access to pyrazolo[1,5-*a*]pyridine derivatives has been also explored (Scheme 8).



Scheme 8

Conclusions

Several cyclization and/or functionalization reactions of allenyl and alkynyl substrates catalyzed by transition-metal salts have been developed, especially in the context of the synthesis of new compounds with potential biological interest. These methodologies are remarkable examples of the rapid construction of novel heterocyclic scaffolds with simple and in most cases regioselective processes.

ANEXOS

ANEXO 1. DATOS DE ACTIVIDAD BIOLÓGICA

I. Actividad citotóxica de 1,3-oxacin-2-onas funcionalizadas

Materiales y métodos

Todos los ensayos de citotoxicidad realizados se llevaron a cabo en el Edificio de Bioinnovación de la Universidad de Málaga (Parque Tecnológico de Andalucía), a través de la empresa *Drug Discovery Biotech, S. L.*

La citotoxicidad de los compuestos se determinó frente a la línea celular HL-60 de leucemia promielocítica humana, adquirida a la American Type Culture Collection (ATCC), y mantenida en medio RPMI1640, conteniendo glutamina (2 mM), penicilina (50 IU/mL), estreptomicina (50 μg/mL), y anfotericina (1.25 μg/mL), suplementado con un 20% de suero fetal bovino.

Para determinar la IC_{50} de los compuestos, se utilizó el ensayo colorimétrico de Mossman[461] basado en la valoración de la reducción del bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio (MTT) por acción de las deshidrogenasas mitocondriales de las células viables. Se incubaron $2x10^3$ células HL60 en un volumen total de 100 μL de su medio de cultivo en los pocillos de una placa de 96 y en presencia de un rango de concentraciones de cada compuesto (diluciones seriadas 1:1 del compuesto en cuestión, a partir de 100 μg/mL). Tras 3 días de incubación (37ºC, 5% CO_2 en atmósfera húmeda) se añadieron a cada pocillo 10 μl de MTT (5 mg/mL en PBS) y tras incubar 4 horas (37ºC) se disolvió el formazano resultante con 150 μl de HCl/2-propanol 0.04 M. La absorbancia de los pocillos se determinó a 550 nm con ayuda de un lector de placas. Se usaron 4 réplicas (pocillos) para cada concentración de compuesto. Los valores de IC_{50} se calcularon, a partir de las correspondientes curvas dosis-respuesta en escala semilogarítmica, como la concentración de compuesto que daba un 50% de la supervivencia celular de control sin tratar.

II. Programa PD^2 (Phenotype Drug Discovery) de Eli Lilly & Company

Una selección de compuestos sintetizados en la presente Tesis Doctoral formó parte del programa PD^2 en colaboración con la compañía farmacéutica Lilly. Los compuestos superaron un cribado virtual previo y se incluyeron en diferentes ensayos fenotípicos de relevancia patológica. Sin embargo, ningún compuesto mostró un perfil de actividad

[461] Véase referencia 286.

significativo en los distintos paneles ensayados (Alzheimer, Cáncer, Diabetes y Formación de Hueso).

Aun así, dos de estos compuestos han sido adquiridos por Lilly para su colección de compuestos.

ANEXO 2. DATOS CRISTALOGRÁFICOS: TABLA RESUMEN

En la **Tabla I** se presenta un resumen de los datos cristalográficos de los compuestos en los que se realizó un análisis de rayos X de monocristal durante la presente Tesis Doctoral.

Tabla I. Datos cristalográficos de los compuestos **87**, (–)-**100** y **124a**

Compuesto	**87**	**(–)-100**	**124a**
Fórmula empírica	$C_{48}H_{38}Cl_4O_8$	$C_{34}H_{40}N_2O_8$	$C_{18}H_{21}NO_3$
M	884.58	604.68	299.36
Volumen	2171.1(12) $Å^3$	3229.7(4) $Å^3$	1649.4(4) $Å^3$
Z	2	4	4
Densidad	1.353 Mg/m^3	1.244 Mg/m^3	1.206 Mg/m^3
Sistema cristalino	Monoclínico	Ortorrómbico	Monoclínico
Grupo espacial	P2(1)/n	P2(1)2(1)2(1)	P2(1)/n
a	5.6255(17) Å	8.6543(6) Å	12.591(2) Å
b	16.167(5) Å	12.7816(9) Å	6.6426(9) Å
c	23.905(8) Å	29.198(2) Å	19.723(3)
α	90°	90°	90°
β	93.000(6)°	90°	91.019(3)°
γ	90°	90°	90°
R	0.0605	0.0421	0.0438
Rw	0.1501	0.0685	0.1326

Los datos cristalográficos completos se han incorporado como Anexo 3 en el CD adjunto.